UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1944-1945. — N° 137

Quelques traitements nouveaux des Poussées ulcéreuses gastro-duodénales rebelles : La novocaïne intra-péritonéale et les injections intra-veineuses d'atropine-bromure de sodium

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le Vendredi 6 Juillet 1945

PAR

Jean-Louis LOUBET

Lauréat de la Faculté de Médecine de Bordeaux
Ancien externe des Hôpitaux
Diplômé de Médecine coloniale
Diplômé de Médecine aéronautique

Né à MIALLET (Dordogne), le 5 décembre 1919

Examinateurs de la Thèse

MM. DUPÉRIÉ, professeur ..... *Président*
BONNIN, professeur .....
DE GRAILLY, professeur ..... *Juges*
DUBARRY, agrégé .....

BORDEAUX
IMPRIMERIE LIBRAIRIE DELMAS
6, Place Saint-Christoly, 6

1945

LOUBET (Jean-Louis)

Quelques traitements nouveaux des poussées ulcéreuses gastro-duodénales rebelles : la novocaïne intra-péritonéale et les injections intra-veineuses d'atropine-bromure de sodium. — Bordeaux, Delmas, 1945. In-8°, 80 p.

(*Thèse Médec. Bordeaux. 1944-1945. N° 112.*)

LOUBET (Jean-Louis)

Quelques traitements nouveaux des poussées ulcéreuses gastro-duodénales rebelles : la novocaïne intra-péritonéale et les injections intra-veineuses d'atropine-bromure de sodium. — Bordeaux, Delmas, 1945. In-8°, 80 p.

(*Thèse Médec. Bordeaux. 1944-1945. N° 112.*)

LOUBET (Jean-Louis)

Quelques traitements nouveaux des poussées ulcéreuses gastro-duodénales rebelles : la novocaïne intra-péritonéale et les injections intra-veineuses d'atropine-bromure de sodium. — Bordeaux, Delmas, 1945. In-8°, 80 p.

(*Thèse Médec. Bordeaux. 1944-1945. N° 112.*)

LOUBET (Jean-Louis)

Quelques traitements nouveaux des poussées ulcéreuses gastro-duodénales rebelles : la novocaïne intra-péritonéale et les injections intra-veineuses d'atropine-bromure de sodium. — Bordeaux, Delmas, 1945. In-8°, 80 p.

(*Thèse Médec. Bordeaux. 1944-1945. N° 112.*)

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1944-1945. — N° 187

Quelques traitements nouveaux

des

Poussées ulcéreuses gastro-duodénales rebelles :

La novocaïne intra-péritonéale et les injections intra-veineuses d'atropine-bromure de sodium

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le Vendredi 6 Juillet 1945

PAR

Jean-Louis LOUBET

Lauréat de la Faculté de Médecine de Bordeaux
Ancien externe des Hôpitaux
Diplômé de Médecine coloniale
Diplômé de Médecine aéronautique

Né à MIALLET (Dordogne), le 5 décembre 1919

Examinateurs de la Thèse

MM. DUPÉRIÉ, professeur ..... *Président*
BONNIN, professeur .....
DE GRAILLY, professeur ..... *Juges*
DUBARRY, agrégé .....

BORDEAUX
IMPRIMERIE LIBRAIRIE DELMAS
6, Place Saint-Christoly, 6

1945

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

DOYEN : M. DUPÉRIÉ.

ASSESSEUR : M. LABAT.

PROFESSEURS HONORAIRES :

M. DENIGÈS, BEILLE, DUPOUY, A. MANDOUL, PETGES, GUYOT
ABADIE, ROCHER, LANDE, DUVERGEY, CARLES.

PROFESSEURS :

	MM.		MM.
Clinique médicale	N.	Zoologie et parasitologie	R. SIGALA
id.	DUPÉRIÉ.	Médecine expérimentale	N.
Clinique chirurg. et gynécol.	JEANNENEY.	Clinique ophtalmologique	BEAUVIEU
Clinique chirurgicale	PAPIN.	Clinique chirurg. inf. et orthop.	LOUBAT.
Clinique d'accouchements	RIVIÈRE.	Clin. des maladies infectieuses	DAMADE.
Anatomie pathol. et microsc. clin.	DE GRAILLY.	Chimie biologique et médicale	MACHEBOE
Anatomie	VILLEMIN.	Physique méd. et pharmaceutique.	N.
Anatomie générale et histologie.	G. DUBREUIL.	Méd. col. et clin. mal. exotiques.	BONNIN.
Hygiène	LEURET.	Clin. malad. cutanées et syphilit.	JOULIA.
Médecine légale et déontologie	DERVILLÉE.	Clin. des mal. des voies urinaires.	DARGET.
Electroradiol. et clin. d'él. médic.	RÉCHOU.	Clin. mal. nerveuses et mentales.	DELMAS-MARSALET.
Chimie	CHELLE.	Clin. d'oto-rhino-laryngologie	N.
Botanique et matière médicale	GOLSE.	Toxicologie et hygiène appliquée.	LABAT.
Pharmacie	VITTE	Hydrologie thérap. et climatol.	CREYX.
Physiologie	FABRE.	Clinique odonto-stomatologique.	DUBECQ.
Clin. méd. des mal. des enfants.	FONTAN.		

PÉRY (Obstétrique). PERRENS (Maladies mentales). CHARRIER (Chirurgie générale).
FAUGÈRE (Obstétrique).

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

	MM.		MM.
Anatomie	DUFOUR.	Chirurgie générale	POUYANNE
Physiologie	FRANCK.	Obstétrique	N.
Médecine générale	PIÉCHAUD.	id.	MAHON.
id.	N.	Ophtalmologie	N.
id.	N.	Oto-rhino-laryngologie	DESPONS.
id.	BROUSTET.	Dermatologie et syphiligraphie	N...
id.	N.	Physique médicale	N...
id.	SARIC.	Chimie gén. pharm. et toxicol.	CASTAGNO
id.	DUBARRY.	Histoire natur. pharmaceutique	GIRARD.
Chirurgie générale	N.	Pharmacie	MESNARD.
id.	MASSÉ.	id.	N.
id.	N.	Histoire natur. méd. et parasitol.	R. MANDOU
id.	MAGENDIE.		

COURS COMPLÉMENTAIRES :

	MM.		MM.
Médecine opératoire	MASSÉ.	Chimie minérale	CASTAGNO
Accouchements	MAHON.	Botanique	GIRARD.
Puériculture	FAUGÈRE.	Cryptogamie	GIRARD.
Zoologie et parasitologie	R. MANDOUL.	Pharmacie galénique	MESNARD.
Urologie	N...	Bactériologie	MOUREAU.
Législation pharmaceutique	POPLAWSKI.	Physiologie	Mlle ROUGI
Ophtalmologie	N.	Chimie biologique	TAYEAU.
Anatomie	J. BEAUVIEUX	Parasitologie et biologie appliqu.	PAUTRIZEL

Le Secrétaire de la Faculté : ROUGERIE.

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

A MA MERE

ET A MON PERE

Ce faible témoignage de ma reconnaissance et de mon affection.

A LA MEMOIRE DE MON GRAND-PERE MATERNEL

A TOUTE MA FAMILLE

A CEUX QUI ME SONT CHERS

AUX MAITRES

ET AUX MALADES

Qui m'ont appris la médecine.

A MES CAMARADES

A Monsieur le Professeur agrégé J.-J. DUBARRY

Médecin des hôpitaux.

Vous nous avez inspiré le sujet de cette thèse et nous avez guidé de vos conseils.
Veuillez recevoir l'expression de nos remerciements les plus sincères.

A Monsieur le Professeur DE GRAILLY

Professeur d'anatomie pathologique et de microscopie clinique,
Médecin des hôpitaux,
Officier de l'Instruction publique.

La sympathie respectueuse de tous les étudiants vous a toujours été acquise.

A Monsieur le Professeur H. BONNIN

Professeur de médecine coloniale et clinique des maladies exotiques,
Médecin des hôpitaux.
Chevalier de la Légion d'honneur,
Croix de guerre,
Officier de l'Instruction publique.

Les mois passés dans votre Service ont été parmi les plus fructueux et les plus agréables. La clarté de votre enseignement et votre sens clinique ont toujours suscité en nous une admiration profonde.

A MON PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur DUPÉRIÉ

Doyen de la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Bordeaux,
Médecin des hôpitaux,
Chevalier de la Légion d'honneur,
Officier de l'Instruction publique.

Daignez agréer l'expression de notre gratitude pour le grand honneur que vous nous avez fait en acceptant la présidence de cette thèse.

QUELQUES TRAITEMENTS NOUVEAUX

des

POUSSÉES ULCÉREUSES GASTRO-DUODÉNALES REBELLES :

LA NOVOCAINE INTRAPÉRITONÉALE ET LES INJECTIONS INTRAVEINEUSES D'ATROPINE-BROMURE DE SODIUM

AVANT-PROPOS

Devant la recrudescence actuelle des ulcères gastro-duodénaux, leur gravité plus grande et l'absence de certains médicaments classiques tels que bismuth, hormone parathyroïdienne, soluprotine, etc., de nombreux auteurs ont cherché des thérapeutiques reposant sur des bases nouvelles. Aucune de celles-ci n'est certes parfaite, car la pathogénie intime de cette affection, malgré de nombreuses recherches, reste encore mystérieuse, mais chacune présente à son actif un certain nombre d'améliorations ou de succès incontestables.

A Bordeaux, le Professeur agrégé Dubarry a mis au point la ferriscorbone sodique dans les ulcères gastriques calleux; mais ce produit, difficile à se procurer et de conservation malaisée, ne répond pas à tous les besoins; son action, en particulier dans les ulcères duodénaux, est assez défectueuse. Aussi a-t-il fait l'essai de thérapeutiques préconisées par divers auteurs, dont il a bien voulu nous donner les observations originales et inédites.

Le mélange atropine-bromure de sodium, introduit en

France par Moutier, a été ainsi utilisé dans de nombreux cas, par voie endoveineuse, et une solution de novocaïne injectée par voie intrapéritonéale selon la méthode d'Auguste et Héraud.

La caractéristique de ces médicaments, que l'on trouve facilement dans le commerce, repose dans leur efficacité et leur rapidité d'action, qui semblent supérieures dans certains cas à celles de la plupart des médicaments utilisés jusqu'à présent. Nous essaierons de démontrer que ce ne sont pas uniquement des médicaments antalgiques, mais que le principe de l'atropine et de la novocaïne repose sur des bases étiologiques précises.

***

La thérapeutique antiulcéreuse s'enrichit chaque année de nouvelles méthodes; leur multiplicité, leur diversité parfois si déconcertante, sont une preuve de leur insuffisance. Si certaines d'entre elles, comme le dit Rachet, ont une action inconstante d'ailleurs sur les poussées évolutives de l'ulcère, aucune ne peut réaliser à coup sûr le traitement curateur de la maladie. Il risque d'en être ainsi tant que nous ignorerons la cause véritable de l'affection, dont nous ne connaissons que les symptômes et l'évolution.

Les méthodes dont nous allons examiner les résultats s'appuient toutes sur un principe admis par un grand nombre d'auteurs : le déséquilibre vago-sympathique dans la genèse de la maladie ulcéreuse.

L'EMPLOI DE LA NOVOCAINE DANS LE TRAITEMENT DES ULCERES GASTRO-DUODENAUX

A la suite de la conception neurogène de la maladie ulcéreuse (Aschoff, Buchner, Bergmann, Leriche), l'usage de la novocaïne s'est beaucoup développé au cours de ces dernières années dans la thérapeutique de cette affection. De nombreux auteurs, en effet, ont utilisé ce produit de diverses manières avec, semble-t-il, des buts différents. C'est ainsi qu'Auguste et Héraud ont injecté le médicament dans la cavité péritonéale en vue d'obtenir simplement un effet anesthésique local.

E. Périer, Albot et Mme Parturier-Lannegrace au contraire, mettant en application les idées de Leriche, ont essayé de faire œuvre étiologique en pratiquant des infiltrations novocaïniques étagées du sympathique dorsal et des splanchniques.

Bayer, von Mezo et Hamori à Vienne, Pierre en France, considérant le pouvoir pharmacologique spécifique de la novocaïne, ont obtenu d'excellents résultats par l'administration quotidienne d'une solution par voie buccale.

Enfin, le Professeur agrégé Dubarry a envisagé l'utilisation de cette médication par la voie endoveineuse, qui lui paraît la plus propice à réaliser des effets favorables.

Il ne faut pas voir dans cette série de travaux une suite d'expérimentations disparates, isolées et sans lien entre elles. Si au début, en effet, l'action de la novocaïne paraissait se borner simplement à un rôle d'anesthésique, rôle utile et précieux d'ailleurs lorsqu'il s'agit d'obtenir la sédation d'une crise particulièrement aiguë ou prolongée, si l'infil-

tration locale et approximative (Faray et Arnous) des systèmes sympathiques et des splanchniques tenant sous leur dépendance le tractus digestif, paraissait déjà plus logique quoique difficile à réaliser exactement, il semble bien qu'à la suite de recherches théoriques et expérimentales très récentes de M. René Hazard (*C. R. Soc. de biol.*, 1945) et des résultats cliniques obtenus par Bayer, Hamori et Pierre, l'effet de la novocaïne, médicament parasympathicolytique et vagolytique par excellence, soit le plus efficace lorsqu'on soumet tout l'organisme à une imprégnation assez forte et répétée de ce produit par voies buccale ou intraveineuse.

Nous verrons en effet dans un chapitre spécial que la novocaïne employée comme thérapeutique générale de la maladie ulcéreuse, et non comme médicament purement local, agit sur les divers facteurs responsables de cette affection, et notamment sur le déséquilibre neuro-végétatif et l'hypertonie du pneumogastrique et du parasympathique. Elle a, en effet, le même rôle hypovagotonisant et antiacétylcholinique que l'atropine, dont nous essaierons de donner une interprétation pathogénique plausible. En résumé, la novocaïne est donc un médicament étiologique qui s'attaque aux causes mêmes de la maladie ulcéreuse et dont l'emploi paraît devoir se généraliser de plus en plus dans le traitement de cette affection.

Un choix a dû être fait dans l'expérimentation des diverses méthodes que nous venons de signaler.

L'infiltration novocaïnique des splanchniques et du sympathique dorsal avait déjà été étudiée d'une manière précise par les auteurs parisiens, dont les conclusions étaient bien établies. Aussi les essais cliniques pratiqués à Bordeaux ont-ils surtout porté sur l'injection intrapéritonéale de ce médicament, qui paraissait au premier abord plus moderne et plus efficace que les autres thérapeutiques, mais dont nous verrons que, seul, l'effet antalgique très puissant a mérité d'être retenu. L'emploi de novocaïne par voie buccale, qui avait donné de si beaux résultats à Bayer, von Mezo, Hamori

et Pierre, n'a pas été repris, car, développant le principe pathogénique de cette méthode, le Professeur agrégé Dubarry fait actuellement l'essai de la voie endoveineuse comme nouveau mode d'introduction de ce produit pour le traitement des ulcères.

Ces quelques remarques, pensons-nous, suffiront à expliquer l'inégalité des divers chapitres et leur apparente dyssymétrie.

I. — Les injections intrapéritonéales de novocaïne dans le traitement de la douleur de la crise ulcéreuse.

Au suprême degré dans l'échelle des thérapeutiques antalgiques de la maladie ulcéreuse, on peut placer l'injection de novocaïne dans la cavité péritonéale. Proposée par C. Auguste et M. Héraud à la Société de gastro-entérologie le 8 novembre 1943, cette méthode, qui fait appel aux procédés de l'anesthésie locale chirurgicale, avait déjà été utilisée par Ameuille et Lebourg dans le traitement des manifestations douloureuses de l'entérite tuberculeuse. Elle fut reprise par les auteurs lillois et appliquée systématiquement à 82 cas d'ulcères gastro-duodénaux au moment où les crises douloureuses étaient le plus intenses et le plus caractérisées.

Technique de l'injection intrapéritonéale.

On sait depuis longtemps déjà qu'il est possible d'injecter sans danger des médicaments dans la cavité péritonéale. Le lieu d'injection habituellement choisi est un point épigastrique situé sur la ligne médiane à égale distance de l'ombilic et de l'appendice xyphoïde. Chez les malades ayant subi antérieurement une laparotomie médiane, on injecte à distance de la cicatrice à droite ou à gauche, selon le siège de la douleur. La technique est simple et facile. Le malade, demeuré à jeun, est allongé sur le dos, le siège relevé par un coussin. Au moyen d'une aiguille à biseau court d'un calibre d'environ 10/10 de millimètre et d'une longueur de 6 à

7 centimètres, on traverse en un seul temps le péritoine et l'on pénètre franchement dans la cavité péritonéale. Puis, après avoir exercé une traction sur le piston de la seringue pour vérifier qu'il n'y a pas de reflux de sang, on injecte lentement la solution de novocaïne, préalablement tiédie. Le malade reste allongé ensuite pendant deux heures, au bout desquelles on peut lui permettre de se lever et, le cas échéant, de regagner son domicile.

Emploi d'une solution huileuse. — Inconvénients.

Dans leurs premiers essais, C. Auguste et M. Héraud ont eu l'idée, en vue d'obtenir une sédation prolongée des douleurs, d'injecter dans le péritoine une solution huileuse à pouvoir anesthésique élevé et durable. 10 ou 20 cm³ de la formule suivante furent donc d'abord utilisés :

Para-amino-benzoate d'éthyle.....	4 grammes
Amino-benzoate de butyle.....	2 grammes
Novocaïne basique	0 g. 50
Excipient huileux.....	q. s. p. 100 cm³

Les résultats obtenus se sont montrés satisfaisants en ce qui concerne l'action sur la douleur ulcéreuse. Cependant cette solution huileuse ne fut pas toujours bien tolérée par le péritoine. Il se produisit chez certains malades des réactions abdominales désagréables, telles que : endolorissement passager de l'épigastre, sensation d'engourdissement de l'hypocondre, débâcle diarrhéique, et plus rarement vomissements. Ces incidents sans gravité mais assez gênants firent abandonner cette solution huileuse et entreprendre de nouveaux essais avec des solutions aqueuses de novocaïne.

Emploi de solutions aqueuses.

Des solutions de concentrations différentes variant de 0,50 à 1, 2, 5 jusqu'à 10 grammes de novocaïne pour 100 cm³ de sérum physiologique (sans adrénaline) ont été utilisées. La dose de novocaïne injectée a varié de 0,10 à 0,75 g. Ces solutions ont été parfaitement tolérées par le péritoine. Les

auteurs parisiens conseillent d'injecter 20 cm³ de la solution à 2 % chez un sujet amaigri, et 10 cm³ de la solution à 5 % chez un sujet dont l'état général est bien conservé. Certains, en effet, qui avaient reçu une dose de novocaïne plus forte (plus de 10 cg. par kilo de poids corporel) ont présenté des manifestations d'ordre toxique : tremblements, vertiges, bouffées délirantes, qui disparurent en quelques minutes ou heures sans laisser de traces. La pratique a d'ailleurs montré que les doses faibles se montrent presque aussi efficaces que les doses fortes, et la proportion des résultats favorables est restée à peu près la même, quelles que soient la concentration et les doses utilisées.

Ameuille, de son côté, signale que, sur plus de 50 essais, il n'a eu qu'une seule fois une lipothymie brève, ayant cédé à une injection de caféine.

Observations et résultats.

C. Auguste et M. Héraud apportent les résultats de 82 observations. Tous les sujets ont reçu de la novocaïne intra-péritonéale à un moment où ils souffraient d'une manière intense, aussi près que possible d'une période douloureuse pour ceux qui se plaignaient périodiquement, ou après plusieurs mois de douleurs ininterrompues pour ceux qui souffraient de façon continue.

Sur 44 malades traités au moyen de la solution huileuse :

28 se sont déclarés réellement soulagés à la suite de l'injection; l'accalmie s'est manifestée dès le lendemain ou le surlendemain de l'injection;

12 ont éprouvé une disparition totale, absolue, de tout phénomène douloureux; et

16 ont continué à ressentir de légères douleurs après les repas.

L'accalmie ainsi obtenue dure dans tous les cas au moins huit jours, ce qui permet au malade de franchir une crise

douloureuse périodique et de retomber dans un intervalle de bien-être généralisé.

Si la crise dure plus longtemps, une deuxième et même une troisième injection successives peuvent être pratiquées.

38 autres ulcéreux ont été traités au moyen de la solution aqueuse :

19 déclarent que leurs douleurs ont considérablement diminué ou complètement disparu;
9 ont éprouvé une diminution de leurs douleurs;
10 n'ont constaté aucune modification.

Chez quelques sujets, les douleurs ne sont plus réapparues; chez d'autres malades elles sont revenues progressivement, sans atteindre toutefois la même intensité qu'avant l'injection.

Il semble donc que, par comparaison, les solutions aqueuses, mieux tolérées par le péritoine, paraissent exercer sur la douleur ulcéreuse une action plus rapide mais moins durable.

Aucune constatation n'a été faite permettant de supposer que l'injection intrapéritonéale de novocaïne soit capable de modifier en quelque manière l'évolution anatomique de l'ulcère.

Trois observations bordelaises, dues au Professeur agrégé Dubarry, ont confirmé ce résultat. L'effet antalgique de la novocaïne intrapéritonéale paraît même avoir été obtenu pendant un temps plus durable que celui signalé par les auteurs lillois; mais les inconvénients et l'absence d'amélioration radiologique n'ont pas incité à poursuivre l'expérimentation dans d'autres cas.

Lob..., 36 ans, *Ulcère peptique.*

Réveil d'ulcère duodénal après gastro-entérostomie.

Est atteint depuis 1937 d'un ulcère du bulbe duodénal. Un traitement à base d'histamine a réussi à calmer les douleurs pendant deux ans. En juin 1941, une perforation se produit, le Docteur

Soubiran pratique une gastro-entérostomie après enfouissement. Les douleurs s'atténuent, mais de mai à septembre, elles reprennent, très violentes, malgré l'emploi de tous les médicaments classiques. Une radiographie montre le réveil probable de l'ancien ulcus enfoui. Le 25 septembre 1944, le Professeur agrégé Dubarry pratique une injection intrapéritonéale de 15 cm³ de solution de novocaïne à 1 %. Celle-ci est bien supportée, mais on note cependant au bout d'une heure l'apparition d'un petit malaise ayant cédé à la caféine. Le malade a vu ses douleurs disparaître pendant trois semaines, puis elles sont revenues progressivement. En novembre 1944, une nouvelle injection de 15 cm³ de solution de novocaïne à 1 % est pratiquée; le lendemain il existe un endolorissement diffus de l'abdomen. Il se produit une amélioration progressive des douleurs ulcéreuses, au cours de laquelle on pratique une série de 15 injections de ferriscorbone. Après quelque temps, cependant, les phénomènes douloureux se manifestent de nouveau d'une manière très intense. Une radiologie montre l'existence d'un ulcère peptique typique volumineux, situé au sommet de l'anse anastomosée. Le malade, lassé de souffrir, est opéré le 15 mai 1945 par le Docteur G. Dubourg, qui pratique une gastrectomie, après résection, de l'anse primitivement anastomosée.

Mme Dup..., 63 ans. *Ulcus de la petite courbure.*

Souffre depuis longtemps de l'estomac. En juillet 1944, le Professeur agrégé Dubarry met en évidence la présence d'une niche de la petite courbure. Un traitement par l'histamine ne donne pas de résultat. Le 9 août 1944, 30 cm³ de solution de syncaïne à 1 % sont injectés dans le péritoine. Le lendemain, il se produit une petite hématémèse, de la valeur d'un verre de sang digéré. Par la suite, la malade n'a pas souffert et elle a pu se réalimenter progressivement, avec seulement quelques petits malaises irréguliers après des repas plus copieux. Aucune réaction péritonéale n'a été signalée. Cependant, le 19 août 1944, à un examen radiographique de contrôle, la niche a plutôt augmenté de volume et il existe une légère sensibilité à la pression à son niveau. On fait alors une série de 15 piqûres de ferriscorbone, qui donnent une régression de l'image radiologique de la lésion.

Mlle Soul..., 40 ans. *Antropylorite avec probabilité d'ulcère duodénal.*

Se plaint depuis 1936 de douleurs quotidiennes. Un examen radiographique pratiqué le 18 décembre 1941 montre que le bulbe se présente sous un aspect triangulaire, rétracté, et qu'il est précédé d'une antrite manifeste. Des traitements à base d'algipan, de parathyrone et de folliculine n'ont été suivis d'aucun effet favorable. En mai 1943, une cholécystectomie est faite par erreur, et, au mois de septembre, l'emploi d'une série de ferriscorbone a été un échec total. Le 26 novembre 1944, le Docteur Lacouture pratique une gastro-entérostomie; mais quelque temps après, les douleurs reprennent, très violentes, peut-être même plus intenses qu'auparavant. Le Professeur Dubarry fait alors une injection de 20 cm³ de solution de syncaïne à 1 % dans le péritoine. Le lendemain, il existe un endolorissement diffus de l'abdomen. Cependant, trois jours après, la malade quitte Bordeaux contente et confiante, les douleurs ayant cessé. Cependant elles réapparaissent progressivement, et, au mois de mars 1945, la malade, souffrant toujours, entre à l'Hôpital Saint-André pour y subir divers examens complémentaires. Une radiographie montre que la bouche est très haute, presque tubérositaire; le pylore ne paraît pas fonctionner et l'estomac semble se vider par regorgement. De plus, existence d'un dolichomégacôlon.

Conclusion.

Il résulte de ces observations que la novocaïnisation par voie intrapéritonéale n'a donné en aucun cas une sédation fonctionnelle des douleurs supérieures à trois semaines. Les injections ont été en général bien supportées, mais souvent apparaissait un endolorissement diffus de l'abdomen, ne durant pas plus d'une journée. Dans un cas, il s'est produit le lendemain une petite hématémèse, et chez la même malade la niche a augmenté de volume pendant le mois où ce traitement fut pratiqué, ce qui démontre bien que l'on ne peut parler que d'une simple action antalgique. Il convient

de dire que les malades sur qui cette méthode fut expérimentée étaient des cas particulièrement rebelles, chez lesquels toute une série de produits courants avaient déjà été employés sans résultat. Ils furent soulagés pendant un temps qui leur permit de se réalimenter et de se refaire un état physique et moral compromis. Ils étaient satisfaits de l'amélioration apportée à leur état général par la disparition ou l'atténuation de leurs phénomènes douloureux, la possibilité de passer des nuits d'une manière paisible, et regrettèrent que la thérapeutique, bien supportée malgré les petits inconvénients signalés, n'eût pas agi pendant un temps plus prolongé.

En résumé, les indications de la méthode peuvent se résumer ainsi : l'injection intrapéritonéale de novocaïne peut être utilisée avec avantage chaque fois qu'un ulcéreux souffre de douleurs continues ou intolérables résistant aux médications usuelles. Ce traitement peut être très utile pour faire attendre dans le calme les ulcéreux qui doivent être opérés. Cette méthode, en effet, ne peut être considérée que comme un procédé purement symptomatique dont l'emploi ne doit faire négliger aucune des autres indications de la thérapeutique médicale et chirurgicale de la maladie ulcéreuse.

II. — La novocaïne « per os » dans le traitement de la maladie ulcéreuse.

Bayer, von Mezo et Hamori ont envisagé la question sous un autre aspect. Considérant que quelques injections de novocaïne ne font guère jouer à ce médicament qu'un rôle d'anesthésique de contact et sont insuffisantes pour lui donner son effet anti-acétylcholinique, ces auteurs ont employé ce produit par voie buccale à dose légère mais très souvent répétée. C'est ainsi qu'Hamori, après avoir établi l'innocuité des doses par une administration progressive de solutions à 0,25 %, 0,50 %, 1 %, s'est arrêté à cette concentration de 1 % à la dose de 100 cm^3 par jour, pendant une moyenne

de vingt à trente jours. La solution était préparée quotidiennement au moment de son ingestion. Les résultats publiés ont paru remarquables.

Von Mezo, par exemple, traitant une série de 11 malades porteurs d'ulcères peptiques peu graves peut-être, puisque l'image radiologique était souvent demeurée négative, a obtenu la disparition des signes cliniques en quinze jours, et des niches en cinq à six semaines.

Dans les observations d'Hamori, les ulcéreux se sont sentis en quelques jours si complètement rétablis qu'il était parfois difficile de leur faire poursuivre le traitement.

En France, Pierre (thèse de Paris, 1944) a repris cette étude avec des résultats impressionnants.

Dans 23 cas d'ulcères gastriques graves, dès les premiers jours le traitement a fait cesser les vomissements, les nausées, les brûlures et les douleurs ulcéreuses. Après contrôle radiographique les niches ont complètement disparu dans 19 cas. Dans 3 autres cas, elles ont considérablement diminué.

Dans un seul cas la niche est demeurée sans modification.

Nous ne connaissons pas d'autre médicament capable de procurer des résultats radiologiques aussi brillants.

Dans les ulcères duodénaux, ces résultats ont été moins beaux. Sur les 6 porteurs de niche, 2 ont vu leurs lésions s'effacer complètement, dans 2 autres cas elles sont demeurées sans changement.

Conduite du traitement.

La durée du traitement est évidemment fonction de la gravité de la lésion. L'ulcère aigu cicatrise plus rapidement que l'ulcère chronique et que l'ulcère térébrant. Aucun autre médicament n'est donné, en dehors de la solution anesthésiante. Le repos au lit n'est pas indispensable, mais la novocaïne doit être administrée *per os* aussi longtemps qu'il faut pour obtenir une amélioration radiologique nette. Si, en trente jours, cette amélioration n'est pas obtenue, on doit poursuivre encore le traitement, mais de façon ambulatoire,

en continuant les épreuves de contrôle. Si les douleurs persistent ou réapparaissent, en présence d'un ulcère radiologiquement inchangé, l'intervention chirurgicale doit être décidée. Un tel échec n'est survenu qu'une fois sur 23 malades. Les ulcères duodénaux ou pyloriques, au nombre de 10, ont dû être traités pendant quarante à soixante jours, mais quinze à trente jours ont suffi en général pour permettre la cicatrisation des ulcères de la petite courbure, vingt à trente celle des ulcères peptiques.

Les inconvénients sont nuls. Au début, Bayer, qui utilisait pour son expérimentation le chlorhydrate de p.-amino-benzoyl-diéthylamino-diéthylpropanol, ou larocaïne, avait remarqué l'apparition au cours du traitement de symptômes pénibles, tels que irritation gastrique et parfois même selles légèrement sanglantes. Aucune manifestation de cette sorte n'est survenue avec l'emploi de la novocaïne proprement dite (ou chlorhydrate de p.-amino-benzoyl-diéthyl-amino-diéthylpropanol).

Pour Bayer, la novocaïne atténue les spasmes vasculaires de la paroi gastrique, dus aux excitations nerveuses du X ou du parasympathique. Elle paralyse aussi les nerfs sensitifs, inhibant certaines actions réflexes dont le point de départ provient de la paroi gastrique. Elle jouit enfin d'une influence favorable sur les processus inflammatoires de la muqueuse. On pourrait supposer que le traitement novocaïnique permet la cicatrisation de l'ulcère en guérissant la gastrite, toujours présente au niveau de la lésion. En réalité, disent Bayer et Hamori, la gastrite n'est guérie que secondairement, l'ulcère cicatrise avant que l'image radiologique du relief gastrique n'ait présenté les signes d'une amélioration de la gastrite.

Quoi qu'il en soit, cette méthode de novocaïnisation répétée par voie buccale donne donc des résultats très supérieurs à ceux obtenus par une simple injection intrapéritonéale et paraît mériter d'occuper une place plus importante dans la gamme des thérapeutiques antiulcéreuses.

III. — Les infiltrations novocaïniques du sympathique dorsal et des splanchniques.

Cette méthode, préconisée en 1940 par Bela von Mezo (*Wiener Klin. Wschr.*), a été étudiée et expérimentée par Servelle dans le service du Professeur Leriche. Nous ne reviendrons pas sur la technique utilisée, qui est maintenant devenue classique, et nous dirons seulement que 6 à 12 infiltrations de 20 cm^3 de novocaïne à 1 % sont nécessaires pour produire un effet utile.

Edouard Périer et J. Faurel ont traité ainsi 19 ulcéreux (12 ulcères de la petite courbure, 5 du duodénum, 1 double), et ils analysent leurs résultats ainsi (Soc. de gastro-entérol., séance du 10 mai 1943) : 2 résultats excellents, 5 bons, 1 assez bon, 1 médiocre, 7 nuls, 2 difficiles à apprécier. Soit, en gros, 40 % de résultats favorables.

Les 2 résultats favorables furent ceux où, à l'arrêt rapide des douleurs, s'ajouta par la suite la disparition des signes radiologiques.

Parmi les 5 bons résultats (2 duodénum et 3 petite courbure), un ulcus duodénal ne montra aucune modification radiologique. Enfin, 8 autres cas (1 médiocre et 7 nuls) déçurent franchement. Ou il n'y eut qu'un léger soulagement sans modification radiologique, ou pas de soulagement du tout.

Dans 2 autres cas s'ajoutèrent une intolérance à la novocaïne ou des accidents paresthésiques tels qu'ils obligèrent d'arrêter les infiltrations.

En effet, parfois bien supportées, ces infiltrations se révèlent en général assez douloureuses et les malades refusent souvent leur répétition. Par ailleurs, elles entraînent des paresthésies ou parfois même un malaise pouvant aller jusqu'à la syncope. Ces résultats ne sont pas très probants, et Périer et Faurel avouent qu'ils ont été plutôt déçus par leur expérimentation.

Il semble donc que par sa simplicité, son innocuité, et les

excellents résultats cliniques et radiologiques obtenus, l'emploi répété de la novocaïne par voie buccale selon la technique de Bayer et Hamori, peut-être parce qu'elle réalise une imprégnation plus constante et plus durable de l'organisme et agit mieux ainsi sur tout le système neuro-végétatif, donne des satisfactions thérapeutiques beaucoup plus grandes.

Mode d'action.

Le principe de ces méthodes ne répond pas seulement, comme on pourrait le croire, à l'action anesthésiante de la novocaïne sur les fibres des plexus nerveux. Comme l'affirme M. Hazard dans un article récent de la *Presse médicale* (24 mars 1945), il ne semble pas que l'on soit généralement dégagé de l'idée que la novocaïne ou chlorhydrate de p.-aminobenzoyl.di-éthyl-amino-éthanol soit seulement un anesthésique local. Si l'on considère parfois qu'elle coupe la conduction nerveuse sur le trajet des systèmes sympathiques et parasympathiques, qu'elle inhibe le tonus constricteur des vaisseaux (faits qui jouent déjà un rôle important dans la thérapeutique ulcéreuse), on admet que c'est là l'action d'un sympathicolytique ou parasympathicolytique de contact à effet purement local.

En réalité, en ce qui concerne le parasympathique notamment, les expérimentateurs savent qu'injectée dans la circulation générale, la novocaïne supprime la bradycardie d'origine vagale réflexe (cette bradycardie parfois si marquée dans l'ulcère de la petite courbure qu'elle est un des éléments du syndrome de Lœper). De plus, des expériences sur le chien ont montré que la novocaïne s'oppose aux effets parasympathicomimétiques de la nicotine, de la lobeline et de l'hordenine sur le cœur, les vaisseaux et l'intestin. On doit donc reconnaître à la novocaïne une action inhibitrice beaucoup plus générale.

L'auteur expose en détail une série d'expériences montrant les divers résultats produits par ce médicament en injections sous-cutanées ou mieux intraveineuses. C'est ainsi que la novocaïne s'oppose particulièrement à l'action de

l'acétylcholine. Expérimentalement, elle diminue les effets hypertoniques de l'acétylcholine sur l'intestin du rat (J. Raventos, 1938, et Hazard, *C. R. Soc. de biol.*, 1943) et combat aussi les effets de l'acétylcholine au niveau du poumon, l'empêchant de provoquer l'apnée chez le lapin et chez le chien (R. Hazard et E. Carteggiani, *C. R. Soc. de biol.*, 1944). Cette action spasmolytique se traduit même sur le poumon isolé de cobaye. Elle empêche aussi l'acétylcholine d'exercer ses effets muscariniques sur le cœur du chien (J. Cheymol, Soc. de biol., 1943), celle-ci exerçant sur le système cardio-vasculaire la même action parasympathicomimétique, dite muscarinique, que sur le tractus intestinal.

Or, nous savons que l'hypertonie du vague (nerf cholinergique par excellence), qui est une des causes de la maladie ulcéreuse, a pour conséquence une libération plus importante de la choline et de ses esters.

L'effet de la novocaïne est donc analogue à celui de l'atropine : l'une et l'autre freinent l'action du pneumogastrique et du parasympathique. La novocaïne exerce en effet sur ces systèmes une activité inhibitrice qui se manifeste soit lorsqu'on la fait pénétrer dans la circulation générale, soit lorsqu'elle s'est mise localement au contact des nerfs.

Elle subit alors une hydrolyse rapide, qui devient totale en quinze à vingt-cinq minutes avec mise en liberté d'acide para-aminobenzoïque. L'action de celui-ci se montre très étendue et se fait sentir au-delà des ganglions jusqu'au niveau des terminaisons ou des organes d'aboutissement, puisqu'elle s'oppose à la plupart des effets excito-moteurs de l'acétylcholine par un mécanisme physico-chimique compliqué, certes, mais indiscutable.

C'est dans cet esprit que le Professeur agrégé Dubarry essaie actuellement une nouvelle méthode de traitement des ulcrèes gastro-duodénaux par l'injection endoveineuse de novocaïne. Ce mode d'introduction, en effet, paraît être celui qui répond le mieux aux conclusions de M. R. Hazard concernant l'action pharmacodynamique si importante de ce médicament.

TRAITEMENT DE L'ULCERE GASTRO-DUODENAL PAR L'ASSOCIATION BROMURE DE SODIUM-ATROPINE EN INJECTIONS INTRAVEINEUSES

Cette autre méthode thérapeutique, utilisée à Bordeaux à la suite des résultats anatomiques peu probants obtenus par les injections intrapéritonéales de novocaïne, repose sur la même conception étiologique de la maladie ulcéreuse.

L'atropine, comme la novocaïne, en effet, tend à rétablir l'équilibre neuro-végétatif et à s'opposer à l'hypertonie du pneumogastrique et du parasympathique, peut-être au moins partiellement responsables de la maladie.

Introduite dans l'organisme par la voie endoveineuse, qui, comme pour la novocaïne, paraît être la plus efficace, elle détermine dans de nombreux cas des résultats appréciables non seulement sur les phénomènes douloureux, mais aussi sur la cicatrisation anatomique des lésions ulcéreuses.

Historique.

Landau seul, puis Landau et Glass avaient publié dès 1930 leurs recherches sur les effets antalgiques du bromure intraveineux. Mais si cette thérapeutique réussissait à calmer les douleurs, elle ne répondait qu'en partie à la recherche du but essentiel : celui de changer le terrain évolutif pour assurer la cicatrisation ulcéreuse. Aussi Landau, aidé de Hejman, essaya-t-il de modifier le tonus du vague et de diminuer l'action du parasympathique par l'injection intraveineuse d'atropine associée à un bromure alcalin. Certes, l'alcaloïde de la belladone avait souvent déjà été employé

par voies buccale ou parentérale pour calmer la douleur d'une crise gastrique un peu forte, mais le mérite des deux auteurs polonais fut d'associer par voie endoveineuse l'action anesthésique centrale du brome (et nous verrons d'ailleurs que ce n'est pas la seule) à l'action spécifique de l'atropine sur les terminaisons nerveuses du pneumogastrique.

Le but principal de cette méthode était de lutter contre l'instabilité neuro-végétative et de rétablir l'équilibre vago-sympathique, équilibre qui apparaît primordial pour l'intégrité et le bon fonctionnement de la muqueuse gastrique.

A la suite des premiers résultats publiés par Landau, de nombreux auteurs de langue italienne et espagnole, ainsi que Moutier et Périer en France, ont repris cette thérapeutique et l'ont appliquée à des cas nouveaux ou plus complexes.

A Bordeaux, le Professeur agrégé Dubarry l'a utilisée à son tour, et ce sont les résultats de ses expériences personnelles que nous nous proposons d'indiquer dans cette thèse.

Les médicaments employés.

1° Bromure de sodium.

Le brome est un produit normal et constant de la sécrétion gastrique et du sang. Dans ces deux liquides, sa teneur absolue par rapport au chlore est minime, mais son taux augmente parfois d'une manière considérable lors de l'administration d'un de ses sels alcalins dans un but thérapeutique ou expérimental.

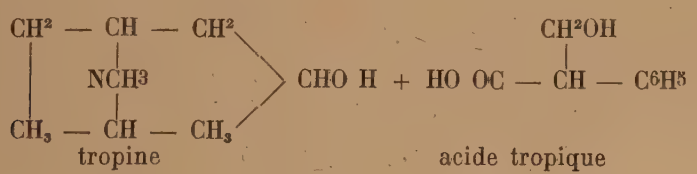
D'après les travaux de Mlle Chatagnon (*Presse médicale*, 1937), la muqueuse gastrique est l'organe régulateur du métabolisme du brome (son rôle serait plus important que celui du rein). Aussi l'excès de brome introduit dans l'organisme est-il transformé et sécrété sous forme d'acide bromhydrique, soit en remplaçant l'acide chlorhydrique, si la quantité administrée est fort importante, soit en coexistant avec celui-ci, si la quantité est moindre. Il résulte de ces quelques notions que l'effet thérapeutique favorable du brome est

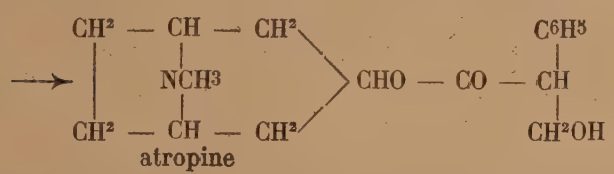
double : d'une part, la substitution dans la sécrétion gastrique de HCl par BrH, moins caustique, paraît avoir une influence sur la cicatrisation de l'ulcus; d'autre part, l'action calmante du brome sur le système nerveux central n'est plus à démontrer. Le bromure de sodium a un effet inhibiteur sur les excitations qui naissent des centres nerveux; or, nous verrons que la théorie neurogène et spasmogène de l'ulcère est soutenue par de nombreux partisans. Il agit également en régularisant l'instabilité végétative générale de l'ulcéreux.

En résumé, son action centrale s'oppose ou, mieux, s'associe à l'action périphérique de l'atropine.

2° L'atropine.

Alcaloïde de la belladone, le sulfate neutre d'atropine fut employé pour la première fois par Landau en injection intraveineuse dans la thérapeutique gastro-duodénale. Au point de vue chimique, il résulte de l'estérification de l'atropine par l'acide tropique selon la réaction suivante :





Dans le médicament, se trouvent combinés à parties égales les deux isomètres, droit et gauche.

Pour comprendre le mécanisme de son action, nous serons obligé de faire un bref résumé de la pathogénie, imparfaitement connue d'ailleurs et non admise par tous les auteurs, de la maladie ulcéreuse. Indiquons d'abord brièvement quels sont ses principaux effets pharmacodynamiques.

De même que la scopolamine ou l'hyoscyamine, l'atropine

appartient au groupe des médicaments parasympathicolytiques. Elle s'oppose à l'action du système parasympathique en paraissant agir non sur les neurones intermédiaires, mais sur les organes périphériques eux-mêmes. Cette substance exerce en effet sur la chronaxie des muscles lisses une influence antagoniste à celle des produits parasympathicomimétiques. Alors que ceux-ci, comme l'ésérine, la vagotonine de santenoise, et surtout l'acétylcholine, diminuent la chronaxie des fibres lisses, l'atropine l'augmente, au contraire.

Or, comme l'action du pneumogastrique (nerf cholinérgique par excellence) se traduit par la libération d'une substance qui n'est autre que l'acétylcholine (dérivé acétylé de la choline, hydrate d'ammonium quaternaire qui entre dans la constitution des phospho-amino lipides, résultat de l'estérification d'une fonction alcool par l'acide acétique), la conception de ceux qui voient dans la maladie ulcéreuse la conséquence d'une hypertonie du vague semble trouver ainsi sa justification.

L'atropine, en effet, en inhibant l'action de la choline et de ses esters, libérés par le pneumogastrique, s'oppose au tonus de celui-ci en diminuant son action comme celle du parasympathique (les deux systèmes, en effet, sont le plus souvent couplés et ont un rôle analogue au niveau des muqueuses gastrique et duodénale notamment). Elle peut même arriver à réaliser, si la dose injectée est assez forte, une véritable inhibition nerveuse élective, se traduisant par une sidération des fibres musculaires lisses.

Nous verrons que les principaux résultats de l'emploi de l'atropine en thérapeutique se traduisent, au point de vue physiologique, par une diminution de la motricité gastrique, une raréfaction de la sécrétion chlorhydrique, une augmentation de la production de mucine et une amélioration de la leucopédèse, insuffisante dans les cas de maladie ulcéreuse. Mais les quantités utilisées doivent être soigneusement dosées. C'est ainsi, d'après Danielopolu, qu'à dose

moyenne ou à forte dose (1/2 à 1 mg.) elle donne une diminution des sécrétions et de la contractilité digestive. A très forte dose, elle arriverait à bloquer complètement le vague, tandis qu'à très faible dose elle est, au contraire parasympathicomimétique, augmentant la motricité, l'hypersécrétion, l'hypoleucopédèse, exagérant ainsi tous les facteurs gastriques de l'affection ulcéreuse. On conçoit donc la nécessité d'un emploi précis et rigoureux de ce médicament.

Posologie.

Landau et Hejman utilisent la formule suivante :

Sulfate neutre d'atropine.....	1 milligramme
Bromure de sodium.....	1 gramme
Eau distillée	10 grammes

Les injections intraveineuses sont pratiquées quotidiennement, loin des repas, par séries de 15 à 25.

Inconvénients. — La pratique de cette méthode montre qu'il peut en résulter un certain nombre d'inconvénients. L'atropine est un paralysant du nerf moteur oculaire commun, IIIe paire des nerfs crâniens. Employée à dose forte et d'une manière répétée, elle produit non seulement une dilatation pupillaire, mais des troubles de l'accommodation à la lumière et à la distance. C'est également un oligo sécréteur puissant, qui réalise une diminution appréciable des sécrétions urinaire et sudorale. Son action particulière sur la sécheresse des muqueuses est bien connue. Presque tous les malades, en effet, ressentent une sécheresse de la bouche et de la langue et l'un d'entre eux, traité par cette méthode, se plaignait de ne plus pouvoir parler ni avaler. Enfin, à la longue, l'atropine peut déterminer une dépression marquée de l'état général avec sensation de fatigue permanente, d'asthénie physique.

Aussi le Professeur agrégé Dubarry, d'accord en cela avec Périer, a-t-il modifié chez la plupart des malades les doses classiques. Il ne pratique plus que des séries de 10 injections, dont les cinq premières sont faites quotidiennement, et les

cinq autres séparées par des intervalles de vingt-quatre heures. La quantité d'atropine elle-même a été ramenée à 1/2 milligramme par dose, celle du bromure de sodium, par contre, n'a pas été modifiée. Cette méthode, mieux supportée par les malades, paraît donner des résultats presque comparables à ceux obtenus par Landau.

On peut néanmoins remarquer que ces différents inconvénients dus à l'atropine sont moins signalés par les auteurs étrangers, qui emploient des doses plus fortes au cours de séries plus prolongées. Il semble que, dans le comportement différent des sujets vis-à-vis de l'atropine, des questions d tempérament, de susceptibilité individuelle du système nerveux, et notamment du système neuro-végétatif, ne soient pas sans entrer en jeu.

Observations.

Avant de rapporter les observations relatives à cette méthode, il convient de souligner la difficulté qu'il y a d'apprécier un traitement antiulcéreux par suite de l'allure à éclipses de cette maladie. Gutmann insiste sur le fait qu'il faut rechercher les antécédents, le rythme périodique, le « calendrier » des poussées ulcéreuses. Avant d'admettre l'efficacité d'un traitement, il faut donc que la poussée ulcéreuse soit « décapitée », c'est-à-dire qu'elle disparaisse plus rapidement que les poussées précédentes, et ensuite que la période intercalaire de santé parfaite entre deux poussées soit nettement plus longue que celle qui se manifestait avant ce traitement. Les résultats répondant à ces deux conditions doivent seuls être homologués.

Voici d'abord, brièvement résumées, les 3 observations princeps de Landau et Hejman :

Observation I.

I... (O.), 64 ans. Depuis 1932, douleurs épigastriques survenant une heure et demie après le repas. Depuis novembre 1936, les

douleurs sont devenues subintrantes et très intenses. La réaction de Kastle Meyer dans le liquide gastrique est positive. En 1937, la radiographie montre au niveau de la petite courbure la présence d'une niche de plusieurs centimètres de diamètre. Malgré un traitement énergique à base de bismuth, magnésie, huile de foie de morue et insuline, malgré un régime sévère touchant au jeûne (le malade ne mange pas pour éviter les douleurs), les symptômes augmentent d'intensité au lieu de céder, le suc gastrique et les selles contiennent du sang, l'état général s'aggrave, le poids baisse.

On commence ce traitement par des injections intraveineuses; 1 gramme de BrNa et 1 milligramme de sulfate d'atropine. Dès les premières injections, les douleurs, qui duraient jour et nuit, diminuent nettement d'intensité, et après la neuvième injection, le malade passe pour la première fois la nuit sans la moindre douleur. Le sang disparaît de ses selles. Le malade reprend appétit, augmente de poids, gagne 3 kg. 500, et quitte le service sans accuser la moindre douleur. Du reste, ces douleurs ne sont plus apparues pendant tout le temps que le malade a été suivi cliniquement. Un deuxième examen radiologique fait un mois plus tard montre que la niche est beaucoup plus petite et a la dimension d'un pois. Enfin, au troisième examen radiologique, seule une minime élévation de contour de la petite courbure subsiste.

Landau parle de guérison clinique et radiologique quasi absolue.

Observation II.

I... (K.), 51 ans. Ulcus duodénal. Depuis un an, douleurs épigastriques, survenant quatre à cinq heures après le repas. Malgré un traitement intensif classique, les douleurs sont devenues constantes depuis quelques semaines et leur intensité force le malade à abandonner tout travail et à s'aliter. La radiographie montre une déformation ulcéreuse du bulbe duodénal. Un traitement à base d'histidine est prescrit. Non seulement les douleurs persistent, mais leur intensité est telle que l'on est obligé de recourir

à des injections de pantopon. Alors, à la troisième semaine de son séjour à l'hôpital, le malade reçoit des injections intraveineuses de BrNa et atropine. Dès la deuxième injection, les douleurs diminuent d'intensité et s'espacent. Après deux semaines, elles disparaissent complètement. Le malade, alité depuis quelques mois et recourant à des injections de morphine, se lève, gagne 7 kilos, quitte l'hôpital en parfait état et reprend ses occupations de chauffeur. Par contre, l'image radiologique n'a pas subi de grosses modifications.

Observation III.

M... (F.), 29 ans. Pyrosis et flatulence épigastrique après le repas depuis quinze ans. Depuis trois ans, les signes fonctionnels sont devenus plus intenses. Depuis quatre semaines, faim douloureuse, qui cède quinze à vingt minutes sous l'influence des repas, et douleurs nocturnes troublant le sommeil. On note la présence de sang dans les selles. L'examen montre une contracture légère de la moitié supérieure droite du muscle grand droit. Sensibilité à la pression au niveau d'une ligne située à égale distance de l'apophyse xiphoïde et de l'ombilic. A la radiographie, on note une déformation importante du bulbe avec diverticules profonds.

Malgré l'institution d'un traitement standard, les douleurs persistent. On procède alors à des injections intraveineuses de BrNa et atropine.

Dès la troisième injection, les douleurs disparaissent complètement. Elles ne reviendront plus pendant toute la durée de l'observation clinique. La défense musculaire et les melæna disparaissent. Le malade reprend 3 kilos et sort de l'hôpital en parfaite santé.

Dans ces trois observations, l'administration de la thérapeutique sépare nettement la période des grands symptômes morbides de la période d'amélioration. C'est sous son influence que les malades traités auparavant par les moyens les plus variés, souffrant depuis longtemps, voient disparaître leurs douleurs dès les premières injections et se mettent à

manger. Leur poids augmente, l'état général s'améliore, les melænas et la défense musculaire épigastrique disparaissent, le Kastle Meyer devient négatif. Ces résultats sont donc bien dus à la médication atropine-BrNa.

Landau et Hejman ne parlent pas cependant de la suite évolutive des affections ulcéreuses qu'ils ont traitées par leur méthode, et nous ne savons pas si le rythme des poussées est brisé. Il y a néanmoins une action incontestable pour décapiter la poussée en cours.

(Les observations suivantes, qui se rapportent à des malades de clientèle privée, sont toutes dues à la grande obligeance de M. le Professeur agrégé J.-J. Dubarry.)

Observation IV.

Ulcère du duodénum et ulcus peptique probable; postgastrectomie.

Per... (Roger), 27 ans.

En 1938, commence à ressentir des douleurs tardives siégeant au niveau de l'épigastre, calmées par les repas, non accompagnées de vomissements et survenant par périodes de deux à trois jours. Six mois après, il est opéré d'urgence pour ulcère duodénal perforé, et l'on pratique une gastro-entérostomie. Les suites opératoires sont normales, et, pendant un semestre, le sujet est parfaitement bien. Puis les douleurs réapparaissent légèrement à droite de l'ombilic, très vives, permanentes, atténuées seulement par le décubitus. Les périodes durent environ quinze jours et sont suivies de huit jours de bien-être. Il n'y a pas de vomissements, mais du pyrosis, jamais de melæna ni d'hématémèse. Une radiographie montre une image probable d'ulcus peptique.

En mars 1942, le Docteur Mailhe (de Tarbes) pratique une gastrectomie après dégastro-entérostomie et résection du grêle au niveau de la bouche. Une semaine après, l'amélioration commence à se manifester, mais le point douloureux juxta-ombilical persiste. Puis les douleurs reprennent par périodes de quinze jours séparées par deux mois environ de bien-être. Pendant ces périodes, les crises sont surtout fortes pendant deux à trois jours, où

le malade souffre en permanence; elles sont suivies ensuite de un à deux jours d'atténuation passagère, puis deviennent de nouveau très vives.

Vers septembre 1944, après un intervalle de calme de trois à quatre mois, les douleurs para-ombilicales reprennent par crises de deux à trois jours. En même temps, le sujet se plaint de troubles intestinaux : selles fréquentes, météorisme abdominal.

En janvier 1945, le malade est pris d'une asthénie subite; il devient pâle, lipothymique, et, après quelques jours, on constate l'apparition d'un melæna. Après huit jours de repos au lit, les douleurs reprennent, para-ombilicales, puis s'irradient à tout l'abdomen.

Le 11 mars 1945, les douleurs sont localisées à gauche maintenant; elles sont particulièrement marquées au cours de la nuit, le matin vers 11 heures, et parfois l'après-midi vers 15 heures. Une seule petite pituite amère est survenue, pas de vomissement. Un traitement à l'hista-dimili intradermique et un régime au lait et pâtes n'ont pas produit beaucoup d'effet. A l'examen, il existe une légère sensibilité au niveau du carrefour sous-hépatique et de la région de la bouche. A la radiographie, la bouche est totalement indolore, elle permet une bonne évacuation, malgré un léger reflux dans la branche afférente, qui est distendue dans ses trois derniers centimètres. Il existe une tache constante sur la branche efférente.

Au début de mai 1945, le sujet, qui a reçu il y a deux mois environ une série de 10 injections d'atropine (1/2 mg. et NaBr 1 g.), déclare que son état se trouve satisfaisant, ses douleurs se sont atténuées progressivement au fur et à mesure des piqûres. Les deux crises quotidiennes se sont estompées peu à peu et le seuil de sensibilité permanente a été très réduit. Le point douloureux juxta-ombilical et ses irradiations vers la région hypogastrique ont disparu. L'état général est bon. L'appétit semble avoir été amélioré, et si le sujet ne fait que deux petits repas par jour, c'est afin de ne pas surcharger son moignon gastrique. Les troubles intestinaux (diarrhée, météorisme) ne sont plus signalés et il n'y a ni vomissement, ni pituite. De nouveaux melænas ne se sont pas produits.

Voici donc un malade qui, après avoir subi deux interventions pour ulcus duodénal perforé et ulcère peptique (gastro-entérostomie et gastrectomie), continuait à souffrir d'une manière aussi intense qu'auparavant. Un melæna était même survenu, accompagné d'état lipothymique. Un traitement à base d'histamine et un régime sévère n'avaient pas produit de résultat sensible. Or, depuis plus de deux mois que la thérapeutique de Landau a été appliquée au sujet, elle a amené une amélioration fonctionnelle manifeste. L'état anatomique de la lésion n'a malheureusement pas été suivi, une radiographie de contrôle n'ayant pu être faite. Quoi qu'il en soit, le mélange atropine-BrNa s'est montré dans ce cas supérieur aux autres thérapeutiques médicales.

Observation V.

Ulcère du duodénum et ulcus peptique probable; postgastrectomie.

Forc... (Pascal), 52 ans.

Se plaint de crises gastriques depuis 1929. Ces crises surviennent tous les jours, vers 18 heures et vers minuit; parfois elles s'accompagnent de vomissements. L'amaigrissement a été de 20 kilos en six mois avec troubles importants de l'état général. La radiographie montrait un ulcus duodénal assez typique, et le Docteur Lafourcade, de Bayonne, a pratiqué une gastro-entérostomie. Le sujet a repris alors 15 kilos assez vite et s'est très bien porté pendant quatre ou cinq ans. Puis les douleurs ont réapparu avec le même horaire qu'auparavant, mais plus espacées dans le temps. De rares vomissements sont notés. Le Docteur Lafourcade réintervient par une gastrectomie (1943). Les résultats de l'opération sont excellents jusqu'au mois d'avril 1944. A ce moment, surviennent quelques petites crises, espacées, sans cause apparente.

A partir d'août 1944, les crises deviennent quotidiennes, la douleur apparaît le soir vers 17 heures, puis cesse spontanément, pour se manifester de nouveau sous une forme très violente et persister jusqu'au matin. Elle irradie vers les régions épigastrique

et sous-ombilicale, sans nausée ni vomissement. Pendant la crise, aérogastrie et aérocolie. Le fonctionnement intestinal est normal. Un traitement à base de titane a été sans effet. Une radiographie, prise en septembre 1944, indique que l'estomac est représenté seulement par sa partie verticale. Le bas-fond gastrique masque la bouche d'anastomose. Il n'y a pas d'image d'ulcus peptique (mais les clichés ont été pris en position debout seulement).

L'examen, 11 décembre 1944 (Prof. agrégé Dubarry), est négatif. Mais une série de radiographies prises en position couchée montrent :

1° En décubitus : Une tache stellaire paraissant électivement douloureuse et siégeant au sommet de l'anse anastomosée. Le défilé est toujours semblable sur la série de films.

2° En procubitus : Un segment jéjunal ovoïde avec un niveau liquidien. Il y a donc probabilité d'ulcus peptique. Un traitement est donné à base d'algipan et de potion kaolino-belladonée. Le 15 mars 1945, l'algipan a agi pendant une semaine. Il n'y a pas eu de crise pendant la journée, mais seulement la nuit, entre 3 et 5 heures. Cette crise nocturne est d'ailleurs plus légère et plus courte que les précédentes, qui duraient de 1 à 5 heures. Puis le malade a continué à prendre sa potion pendant un mois et demi et a cessé ensuite tout traitement. Il se remet alors de nouveau à souffrir d'une manière plus intense entre 1 heure et 5 heures du matin, sans cependant que les douleurs de l'après-midi réapparaissent. Amaigrissement de 2 kilos. L'examen physique est normal. Le sujet est alors mis au traitement atropine-NaBr.

L'amélioration est survenue à la huitième piqûre. Après celle-ci, le malade, qui, progressivement, sentait une amélioration se produire depuis le début des injections, a cessé de souffrir. Cette sédation fonctionnelle a persisté, et, deux mois environ après la fin de ce traitement, le sujet ne ressent plus aucun trouble. Ses journées sont excellentes, et, pour la première fois depuis le début de 1944, il peut dormir la nuit entière sans être réveillé par ces crises violentes avec irradiations diverses qui duraient pendant trois à cinq heures, et dont ni le titane, ni l'algipan n'avaient pu

venir à bout. Son appétit s'est amélioré, et, malgré un régime sévère et un ravitaillement difficile, l'amaigrissement a été arrêté. Il ne s'est plus produit ni vomissement, ni troubles intestinaux. Le sujet se trouve en parfaite condition physique et morale. Il vient même de se remarier récemment, ce qu'il n'osait point faire jusque-là à cause de la persistance et de l'acuité de ses douleurs ainsi que de la faiblesse de son état général. Au début, quelques légers troubles visuels et une certaine sécheresse des muqueuses ont été ressentis, mais ces inconvénients ont été bien supportés et n'ont pas tardé à disparaître.

En résumé, il s'agit d'un malade qui, après avoir subi une gastro-entérostomie et une gastrectomie pour ulcus duodénal, continuait à souffrir quotidiennement par crises, surtout nocturnes, d'une manière très intense. Une radiographie prise en décubitus faisait soupçonner l'existence d'un ulcère peptique. Le traitement institué, à base d'atropine-(BrNa intraveineux), a réussi à donner depuis deux mois un arrêt des troubles fonctionnels (ce qu'aucune autre thérapeutique médicale n'avait pu réaliser). Le sujet est satisfait des résultats obtenus. Malheureusement, si une évolution anatomique de la lésion s'est manifestée, elle n'a pu être constatée au point de vue radiologique.

Au moment de la publication de cette observation, nous venons d'apprendre que M. For... s'est de nouveau remis à souffrir depuis quinze jours de troubles épigastriques. Une nouvelle série d'injections d'atropine-NaBr lui a été conseillée.

Observation VI.

Séquelles de gastro-entérostomie pour ulcus perforé. — Gastrite et réveil probable de l'ancien ulcus duodénal. — Ulcus peptique probable.

Vial..., 34 ans.

Le malade a depuis 1940 des douleurs épigastriques survenant par périodes qui durent un mois environ. Le diagnostic d'ulcère

est porté (Dr Augistrou) et un traitement médical est donné, qui calme le malade. Brusquement, en novembre 1941, survient une perforation. Le Docteur G. Dubourg intervient et pratique une gastro-entérostomie après enfouissement. Les suites opératoires sont normales et le malade se trouve bien jusqu'à l'été 1943.

De juin 1943 à janvier 1944, des douleurs assez intenses se manifestent par petites périodes d'une durée de trois à cinq jours. Pas de nausées, ni vomissements. Une série d'hista-dimili est suivie d'un effet favorable.

Cependant, en janvier 1944, les douleurs reprennent, quotidiennes. Une heure après le petit déjeuner, le malade est pris de malaises, puis, avant midi, il éprouve une faim douloureuse, calmée par le repas. La crise survient vers 3 ou 4 heures. Elle consiste surtout en brûlures acides, qui durent jusqu'au repas du soir et ne sont pas calmées par lui. Pendant la nuit, les anciennes aigreurs reprennent, et le sommeil ne survient que tard vers le matin.

L'examen (Prof. agrégé Dubarry) montre une légère sensibilité dans la région duodénale et une grosse éventration. L'état général est bon. A la radiographie, on voit une image de gastro-entérostomie avec bonne évacuation par la bouche intestinale. Il n'y a pas d'image de périgastrite évidente au voisinage de la stomie, pas d'ulcus peptique. On note cependant de gros plis œdémateux au niveau de tout l'estomac. Le bulbe est très irrégulier et une petite évacuation se produit à travers le pylore. Le diagnostic de gastrite avec réveil probable d'ulcus est porté. Un traitement est ordonné, à base de potion kaolino-belladonée, de titane et d'algipan.

Le 13 mars 1945, le sujet dit qu'il a été amélioré par l'algipan, mais il n'a pu suivre son régime. Il ressent exactement les mêmes troubles que l'an dernier, mais le degré en est plus intense. Une crise survient vers 10 heures du matin, et dure jusqu'au repas de midi. Une deuxième crise apparaît vers 16 heures et se termine vers 17 h. 1/2, parfois au repas du soir seulement. La crise nocturne est cependant devenue plus inconstante.

L'examen est négatif au point de vue de la sensibilité.

La radiographie montre :

1° Sur le sujet couché : L'évacuation est strictement pylorique au début. On ne peut dire si celle-ci ne s'effectue pas également par la bouche de stomie, cependant il ne le semble pas. Il existe une image d'ulcus duodénal typique. De plus, on note une tache, qui se retrouve sur tous les films et peut représenter un ulcus peptique.

2° Sur le sujet debout : L'évacuation est surtout pylorique, et l'on ne peut toujours dire si une partie de la baryte ne passe pas par la stomie. Les images au niveau du bulbe restent semblables. En résumé, il y a possibilité d'ulcère peptique et persistance de l'ulcus duodénal.

Le sujet reçoit alors une série de 10 injections intraveineuses d'atropine (1/2 mg.) et NaBr (1 g.).

Les phénomènes douloureux s'atténuent au fur et à mesure des piqûres; les deux crises quotidiennes s'estompent progressivement, et, à la fin du traitement, finissent par disparaître. Le malade se trouve alors soulagé et peut dormir la nuit entière sans souffrir. Il signale cependant, une ou deux heures après l'injection, l'apparition de troubles visuels, la sécheresse des muqueuses, ainsi que d'une asthénie passagère. Puis peu à peu les douleurs reprennent, moins intenses qu'auparavant, mais tenaces et persistantes. Les paroxysmes douloureux se manifestent de nouveau au cours de la soirée et s'accentuent pendant la nuit. Le sujet, à cause des inconvénients du traitement par l'atropine, préfère reprendre la thérapeutique par l'hista-dimili et l'algipan, qui lui avait procuré un soulagement plus durable au cours du mois de mars.

Certes, ce cas peut paraître un échec pour la méthode de Landau. Le temps, en effet, pendant lequel a duré la sédation des phénomènes fonctionnels a été incontestablement de brève durée; cependant, une seule série d'injections a été pratiquée, et rien ne permet de supposer que l'administration ultérieure d'un produit à base d'histamine permette d'obtenir un résultat supérieur à celui qu'aurait pu donner l'injection endoveineuse d'une deuxième série d'atropine.

Observation VII.

Ulcère de la petite courbure et peut-être aussi ulcère prépylorique.

Riqu..., 52 ans.

Depuis septembre 1944, le malade se plaint de douleurs gastriques et de pyrosis. La crise survient régulièrement tous les jours, vers 2 h. 1/2, très intense, sous forme de crampes épigastriques si violentes que le malade est obligé de se courber en deux pour soulager sa douleur. Celle-ci dure environ une à deux heures et se trouve atténuée par le décubitus et le contact d'une brique chaude sur l'épigastre Il ne se produit pas d'autre crise après le repas du soir; le malade a été cependant quelques rares fois réveillé vers 2 h. 1/2 du matin par des signes analogues. Il se plaint de constipation et d'aérocolie. La perte d'appétit est importante, et le sujet a maigri de plusieurs kilos. A l'examen radiographique, le Docteur Guichard signale que l'attention est attirée par une irrégularité de la région pylorique, qui ne permet pas de dire si on se trouve en présence d'un ulcus ou d'un cancer. Un traitement à base d'hista-dimili est conseillé.

Ce traitement a amélioré le malade jusqu'au mois de novembre 1944 et lui a permis de reprendre 3 kg. 500. Mais de nouveau les douleurs réapparaissent avec le même rythme et une intensité toujours très forte. Le poids et l'état général fléchissent de nouveau. L'examen physique, 3 février 1945, est négatif (Prof. agrégé Dubarry). Mais une radiographie montre que la région pylorique est plus nette, quoique encore irrégulière, et, en outre, un ulcère de la petite courbure gastrique d'environ 1 centimètre de diamètre et de flèche, très net de face en position debout, invisible dans toutes les autres positions malgré ses dimensions. Le bulbe est allongé transversalement, de type plutôt œdémateux. On ne signale aucun trouble de l'évacuation pylorique ni du transit duodénal. Le malade reçoit alors une série de piqûres d'hista-dimili, qui ne procurent que peu de soulagement, puis, quelque temps après, de la solution d'atropine (1/2 mg.) NaBr (1 g.).

Dès les premières injections, l'état du malade s'améliore. Les

crises de l'après-midi, si violentes que le sujet était plié en deux sous l'effet de la douleur, diminuent progressivement d'intensité, les pénibles douleurs nocturnes s'atténuent et, vers la fin du traitement, tout phénomène subjectif finit par disparaître.

L'état général devient satisfaisant, le poids paraît augmenter légèrement et le sujet peut exercer son métier sans être gêné en aucune manière. L'appétit est devenu bien meilleur, au point même que le régime paraît un peu strict. Il n'y a plus de pyrosis et la constipation paraît avoir été vaincue. Ce bien-être persiste depuis deux mois, et le malade, qui a suivi toute la gamme des médicaments antiulcéreux (algipan, laristine, hista-dimili, et diverses poudres inertes *per os*), car il ne tient pas à être opéré, trouve que c'est l'atropine qui, malgré la production passagère d'une légère sécheresse des muqueuses, a procuré la sédation la plus rapide et la plus efficace de ses phénomènes fonctionnels.

L'évolution anatomique de la lésion n'a pu être précisée au point de vue radiologique.

Observation VIII.

Ulcère duodénal.

Jol... (Maurice).

Présente depuis décembre 1941 une succession de petites périodes douloureuses qui durent de trois, quatre à huit jours et sont séparées par des intervalles de calme allant de quinze à vingt jours. Une radiographie montre que le bulbe duodénal est très déformé avec des caractères ulcéreux. Les périodes augmentent progressivement de durée dans les mois suivants et à partir d'octobre 1943, le malade souffre quotidiennement.

Voici le tableau d'une de ses journées (janvier 1944). La première crise a lieu une demi-heure après le petit déjeuner, puis cesse rapidement. Une à deux heures après le repas de midi survient une nouvelle crise, qui dure jusque vers 17 ou 18 heures. Enfin, le soir, le malade est pris de douleurs très fortes débutant une demi-heure après le dîner, et qui se prolongent jusqu'à 23 ou 24 heures sans être calmées par le décubitus. Le fonctionnement

intestinal est normal, l'appétit reste bon, mais le sujet maigrit. L'examen physique ne montre qu'une tension légère du muscle grand droit, mais la radiographie révèle la persistance de l'irrégularité du bulbe. Un traitement à base de titane et hista-dimili est ordonné. Le malade est soulagé dès la deuxième semaine par cette thérapeutique et son état demeure très satisfaisant jusqu'au mois de septembre 1944, où il abandonne régime et traitement.

Une petite poussée survient alors et la thérapeuitque antiulcéreuse est reprise, mais celle-ci semble moins active. Le sujet souffre de troubles réguliers à type de malaise sous-xyphoïdien. L'intervalle de temps libre ne dure guère plus d'une semaine, l'amaigrissement s'accentue. A la radiographie, l'estomac se montre sous un aspect normal bien que l'antre soit un peu spasmé. Le bulbe est très déformé et paraît typiquement ulcéreux. Une série de piqûres à base d'atropine (1/2 mg.) et NaBr (1 g.) est ordonnée.

A la fin de la série d'injections, le malade déclare qu'il ne ressent plus aucune douleur, même légère. Les troubles et les malaises de localisation sous-xyphoïdienne ont été arrêtés et le jour ni la nuit ne sont plus troublés par des phénomènes douloureux. L'appétit est bon, mais le sujet signale, après le repas, l'existence d'un ballonnement abdominal, d'apparition d'ailleurs irrégulière. L'amaigrissement paraît avoir cessé, le poids restant stationnaire alors qu'il diminuait progressivement jusque-là. L'état général est satisfaisant et permet au sujet de vaquer à ses occupations.

Des troubles visuels sont apparus après chaque piqûre, mais ils ont rétrocédé chaque fois au cours de la journée.

Le recul est évidemment insuffisant pour apprécier la durée de l'efficacité du traitement, néanmoins on peut dire que celui-ci a permis une sédation nette et rapide de tous les signes fonctionnels.

Obervation IX.

Ulcère de la petite courbure.

Tech..., 62 ans.

Souffre depuis 1942 de la région épigastrique. Les douleurs ont lieu sous forme de crises importantes, survenant, l'une l'après-midi, vers 17 heures, et durant jusqu'à 18 heures environ, l'autre pendant la nuit, mais d'une façon plus irrégulière. Le malade ressent en même temps des nausées, mais n'a pas de vomissement. Il perd l'appétit et subit un amaigrissement très important (de l'ordre d'une quinzaine de kilos).

A l'examen radiographique, le Docteur Lachapèle constate l'existence d'un très gros ulcère de plus d'un centimètre de diamètre et de flèche, situé à la moitié inférieure de la portion verticale de la petite courbure. Un traitement par la laristine est institué, sous l'influence duquel on voit se manifester une disparition rapide des troubles et une régression importante de la niche en sept semaines (radiographie de contrôle). Le sujet reprend du poids et se trouve très bien jusqu'au mois d'octobre. En octobre 1944, les malaises gastriques reprennent, le malade souffre continuellement, sauf pendant un court moment après chaque repas. L'inappétence est très marquée, il n'y a pas de vomissement, mais parfois des pituites acides. Une série de 20 injections d'hista-dimili suivie de 16 injections de laristine restent sans effet; le sujet devient beaucoup plus fatigué et souffre continuellement. Gros amaigrissement.

A l'examen physique (Prof. agrégé Dubarry), le 27 décembre 1944, on note une tension diffuse de tout l'épigastre avec un point épigastrique sensible. La radiographie montre que l'estomac présente une forte hypertrophie des plis de la muqueuse et un mauvais remplissage antral, en oblique, assez accusé (2 films); on voit une petite niche, vestige de la grosse niche de 1943. La région de cette niche présente une certaine sensibilité à la palpation. L'évacuation pylorique est bonne.

Le malade subit alors une série de 10 piqûres intraveineuses d'atropine (1 mg.) et BrNa (1 g.). Ces injections, qui ont provoqué une sécheresse de la bouche très marquée, au point de gêner mo-

mentanément la déglutition, et une certaine faiblesse physique passagère sans troubles visuels, n'ont pas été suivies cependant de l'effet escompté. Certes, pendant trois semaines, les douleurs se sont atténuées, leur intensité a été moins violente et leur répétition dans le temps plus espacée; certes, le sujet n'a plus souffert continuellement et il a eu de bonnes périodes de calme, néanmoins on n'a pas observé cette sédation nette et franche, cette disparition quasi absolue de tout phénomène douloureux que signalent les autres malades traités par cette thérapeutique. L'appétit ne s'est pas montré meilleur, et l'état général est resté stationnaire. Les pituites, par contre, ont disparu.

Observation X.

Ulcère prépylorique ayant subi la dégénérescence cancéreuse.

Mme Lab..., 59 ans.

Ressent depuis trois ans des crises douloureuses à type de brûlures et de striction qui siègent de part et d'autre de l'épigastre. La première crise apparaît vers 10 heures du matin, elle est légère, inconstante et calmée par la prise de n'importe quel aliment. La deuxième crise survient vers 4 h. 1/2-5 heures, plus violente et tenace. Depuis quelque temps est apparue une troisième crise douloureuse nocturne, qui se dédouble même parfois. Ces crises surviennent par périodes d'une quinzaine de jours et sont plus marquées au printemps et en automne. La malade n'a jamais eu de vomissement alimentaire, mais des pituites sans horaire fixe. L'état général est satisfaisant.

L'examen physique, le 25 décembre 1944, montre que l'abdomen est un peu ballonné et sensible au niveau du carrefour sous-hépatique. A l'examen radiographique, sur cliché en procubitus, il existe peut-être une niche de la partie moyenne de la portion verticale de la petite courbure. La région pyloro-bulbaire est normale.

Le 29 janvier 1945, malgré un traitement à base d'hista-dimili et d'algipan, aucune amélioration ne s'est manifestée. La malade

souffre au contraire davantage et a quelques vomissements alimentaires vers 17 ou 19 heures. La douleur apparaît dès le réveil, et n'est plus calmée par le petit déjeuner. Elle se maintient constante pendant toute la journée avec un paroxysme survenant au milieu de la matinée, et un deuxième au cours de la soirée, vers 17 ou 19 heures, suivis chaque fois de pituites et parfois même de vomissements. Il se produit en plus une ou deux crises nocturnes par semaine vers 1 heure du matin. L'appétit a diminué et la malade a perdu 3 ou 4 kilos. L'examen montre un abdomen normal, mais on perçoit un assez fort clapotis gastrique. A la radiographie, l'estomac est ptosé, mais il s'évacue assez bien en position debout. Il existe du liquide de stase et une partie de la baryte s'accumule dans le bas-fond gastrique. Sur le film de face en position debout, on voit un peu au-dessus de l'angle de la petite courbure une tache qui peut être un ulcère, mais dont le diagnostic reste encore incertain. Il existe aussi un petit diverticule de la partie supérieure de la deuxième portion du duodénum.

La malade est mise au traitement atropine (1/2 mg.) BrNa (1 g.), administré par voie intraveineuse.

Une première série de 15 piqûres est faite au début de février 1945 avec des résultats satisfaisants. Alors que ni l'algipan, ni l'hista-dimili n'avaient procuré de soulagement manifeste, dès les premières injections d'atropine, les paroxysmes douloureux de la matinée et de la soirée diminuent d'intensité, le fond permanent de sensibilité épigastrique s'atténue et, avant la fin de la série, la malade peut passer des journées et des nuits entières sans souffrir. L'appétit reprend, les pituites diminuent, et l'état général, qui était devenu déficient depuis quelque temps, s'améliore.

Cet état de bien-être dure environ jusque vers la fin du mois d'avril, date à laquelle de petites douleurs épigastriques à type de brûlure réapparaissent. Une deuxième série de 15 piqûres est alors pratiquée. De nouveau un soulagement immédiat se produit. Il y a un arrêt de tout phénomène douloureux et la malade se trouve parfaitement bien, attribuant cette amélioration à la thérapeutique. Vers la fin de la série, cependant, alors que les piqûres étaient espacées entre elles d'une journée, et parfois même

faites d'une façon plus irrégulière, de nouveaux petits troubles épigastriques se manifestent.

Devant ce succès, qui n'est que relatif, et la persistance de l'amaigrissement (1 kg.), un nouvel examen radiographique est pratiqué ces jours-ci. On note cette fois une déformation petite mais nette en marche d'escalier de la grande courbure située dans sa portion pylorique. L'intervention chirurgicale est alors conseillée, car le diagnostic d'ulcère prépylorique en voie de dégénérescence, malgré la souplesse apparente de la lésion au palper, est fortement soupçonné.

L'intervention chirurgicale a montré, en effet, qu'il s'agissait bien d'un cancer de la région prépylorique.

Bien qu'il s'agisse d'un ulcère cancérisé, nous avons tenu à rapporter cette observation, parce que cette thérapeutique a été instituée alors que le diagnostic d'ulcère simple avait été primitivement posé.

Ceci montre que même sur les douleurs d'origine cancéreuse cette médication provoque un effet sédatif potable, supérieur, d'après la malade, aux autres produits plus classiques utilisés chez elle.

Les résultats.

Le bromure de sodium, par son action centrale, et l'atropine, par son action périphérique, combinent leurs effets pour régulariser les phénomènes moteurs et sécrétoires gastriques et élever le seuil de la sensibilité douloureuse.

Landau et Hejman ont rapporté de leurs premiers essais des résultats fort intéressants. La sédation des douleurs obtenue est remarquablement rapide et la plupart des signes fonctionnels, généraux et même physiques, sont très améliorés. C'est ainsi que, dans l'observation II, l'intensité des douleurs était telle que, seules, des injections de pantopon et de morphine calmaient le malade. Une cure prolongée d'histidine n'avait produit aucun résultat. Or, dès la deuxième piqûre intraveineuse, le sujet se sentait mieux.

Puis, au fur et à mesure des injections, les douleurs diminuaient d'acuité, s'espaçaient dans le temps, et, après quatorze jours de traitement, K... (I.) ne souffrait plus. Il pouvait se lever, retrouvait son appétit, augmentait de 7 kilos, et, peu de temps après, il reprenait son métier, abandonné depuis plusieurs années.

Dans les autres observations, on note non seulement la cessation des algies et un rétablissement rapide de l'appétit et du bon état général, mais une disparition de la défense musculaire épigastrique et de la sensibilité locale à l'endroit ulcéré. Le saignement de l'ulcus, dans les observations I et III, est arrêté. La réaction de Kastle Meyer, en effet positive dans le liquide gastrique et les selles, redevient normale après quelques semaines de traitement. (Cette propriété antihémorragique de l'atropine par action sur les fibres lisses est connue et utilisée par les phtisiologues, qui emploient ce produit par voie endoveineuse pour arrêter des hémoptysies se produisant au cours d'une section difficile de brides pendant la création d'un pneumothorax.)

L'état anatomique de l'ulcère varie-t-il favorablement à la période de rémission clinique ?

Sur les deux malades suivis et contrôlés pendant le traitement au point de vue radiologique, on note chez le premier, atteint d'un gros ulcus de la petite courbure, une disparition quasi totale de la niche. Par contre, les déformations pathologiques du bulbe duodénal du deuxième malade ne semblent guère avoir été modifiées. Landau explique ce fait par la formation d'adhérences secondaires (donnant des douleurs périviscérales d'emprunt) et la présence de déformations scléro-œdémateuses indépendantes de la perte de substance elle-même, qui seraient peu sensibles au traitement et fixeraient la lésion. Cette interprétation est possible : peut-être explique-t-elle assez bien le fait que, dans les observations publiées, la plupart des auteurs insistent sur la moindre sensibilité au traitement des ulcères duodénaux en ce qui concerne l'action sur l'aspect radiologique.

De nombreux travaux italiens se rapportent également à cette méthode.

Cattaneo et Bigatti (*Gazetta degli Ospédali*, 1940) ont publié leurs statistiques, portant sur 13 cas. Ils ont pratiqué pendant vingt à trente jours une injection intraveineuse de 1 milligramme de sulfate neutre d'atropine et 2 g. 50 de bromo-oxyéthylamine, soit 0 g. 77 de brome, dans 2 cas d'ulcus de la petite courbure, 4 cas d'ulcus du duodénum et 1 cas d'ulcus peptique. Les résultats ont été absolument remarquables. Tous les signes cliniques ont rapidement disparu, les tubages ont montré que la sécrétion et l'acidité gastriques étaient revenues normales, et surtout les niches n'ont plus été visibles. Cependant, dans 6 autres cas d'ulcus duodénal, si les douleurs et les vomissements ont cessé, la niche, bien que souvent atténuée au point de vue radiologique, a persisté. Cattanéo et Bigatti n'ont pu revoir que quatre de leurs malades et dans un délai trop court pour être significatif. Cependant la guérison restait complète après quatre mois dans un ulcus de la petite courbure; huit mois dans un ulcère du duodénum, et sept mois dans un ulcère peptique. Le quatrième malade était sorti après 25 injections. ne souffrant plus, l'hypersécrétion et l'hyperacidité avaient nettement diminué, mais la niche existait toujours. Plus tard, cependant, il ne se plaignait d'aucun trouble.

A. Bellomo expose dans le *Minerva Medica* de Turin qu'il a obtenu des guérisons complètes dans 5 cas de gastrite hyperchlorhydrique, comme en témoigne la disparition de tous les signes pathologiques, fonctionnels, subjectifs et objectifs. Par contre, dans 5 cas d'ulcère gastrique ou duodénal, s'il y a eu une nette amélioration des signes subjectifs, les anomalies de la sécrétion gastrique ou celles des images radiologiques n'ont été que faiblement modifiées ou sont restées les mêmes.

Allodi et Banche ont noté des résultats constants, rapides et durables dans les ulcères gastriques siégeant loin du pylore et dans les gastro-duodénites, médiocres ou insuffisants dans les ulcères pyloriques, duodénaux ou peptiques.

Dapra et Silvani signalent dans le *Minerva Medica* des améliorations très importantes après un petit nombre d'injections et, dans certains cas, la guérison clinique et radiologique. Ils ont traité ainsi 9 cas d'ulcères gastro-duodénaux, dont 4 ont été suivis radiologiquement avant et après la cure. Dans 3 cas, la guérison radiologique était complète, et, dans le 4e, les lésions étaient améliorées. Tous les auteurs ont la même conception du double mécanisme de cette thérapeutique :

1° L'atropine diminue la sécrétion chlorhydrique, et le bromure, s'éliminant par la muqueuse gastrique, forme dans l'estomac de l'acide bromhydrique, qui remplace une partie de ClH;

2° L'atropine et le bromure influent sur le déséquilibre neuro-végétatif, qui a un rôle important dans la pathogénie des ulcères gastro-duodénaux.

François Moutier ne présente aucun nombre statistique. Il a, depuis trois ans, traité plusieurs centaines d'ulcéreux par cette méthode, et les résultats se sont montrés toujours comparables. Il les résume ainsi :

1° L'action sur la douleur est en tout point remarquable. Aucune méthode, à son avis, n'agit plus vite. Dès la première piqûre, au plus tard à la troisième, survient en général une sédation, sinon même un arrêt absolu des crises.

2° Les résultats sur la cicatrisation même de l'ulcère sont inconstants.

a) On peut avoir des guérisons complètes. C'est ainsi qu'avec une série de 20 injections de bromure-atropine, F. Moutier a guéri 3 ulcères de la petite courbure gastrique de plusieurs centimètres de diamètre, qui ont complètement

cicatrisé en un mois sous le contrôle radiologique et gastroscopique.

b) Sur les ulcères duodénaux, les résultats sont toujours plus incomplets que sur les ulcères gastriques. La sédation des accidents cliniques s'obtient en général aussi facilement, mais les résultats ne paraissent pas aussi durables (nouveau paroxysme après trois à six mois, par exemple).

On ne manquera sans doute pas de faire aux *observations bordelaises* une double critique :

1° d'une part, la période pendant laquelle les malades ont été suivis cliniquement après la fin de leur cure paraît trop courte;

2° de l'autre, l'absence d'un contrôle radiologique systématique, permettant de noter les modifications ou la permanence des lésions anatomiques, enlève beaucoup de valeur à l'appréciation de l'efficacité du traitement.

Certes, ces griefs paraissent fondés, et nous reconnaissons que des conclusions tenant compte de ces deux objections seraient beaucoup plus probantes. Cependant, seule la date rapprochée de cette thèse nous a empêché de suivre les malades pendant un intervalle de temps plus considérable, et cette question, pensons-nous, pourrait être reprise avec fruit dans un autre travail ultérieur. Quant à l'absence d'examens radiographiques secondaires, elle trouve en partie son explication dans le fait que les sujets sont des malades de clientèle privée, qui, lorsqu'ils perçoivent une amélioration rapide et efficace de leurs signes fonctionnels, ne voient souvent pas la nécessité de faire à intervalle rapproché plusieurs séries d'examen de contrôle.

Il faut également signaler à la décharge de la méthode que les malades sur lesquels les injections d'atropine ont été pratiquées étaient pour la plupart porteurs d'ulcérations déjà anciennes et qui avaient été traitées sans résultat par presque toute la gamme des thérapeutiques antiulcéreuses. Dans 3 cas même, une intervention chirurgicale de dérivation ou d'exclusion fut pratiquée, n'amenant comme résul-

tat plus ou moins lointain que la formation d'un ulcère peptique. Il est certain que si ce traitement avait été fait de prime abord à des malades dont les lésions n'auraient été qu'au stade de simple gastrite ou d'érosion légère et récente, les statistiques fournies auraient paru beaucoup plus favorables.

Ces quelques réserves étant faites, il semble bien que les résultats obtenus chez ces malades par l'emploi de la méthode de Landau corroborent les conclusions des autres auteurs.

L'action antalgique due à l'atropine et au bromure de sodium paraît supérieure à celle obtenue au moyen des divers autres produits médicamenteux. Mais si cette sédation des phénomènes douloureux est produite d'une manière plus rapide, elle semble aussi persister pendant une durée au moins aussi longue, surtout si l'on pratique, comme le conseille Landau, des séries successives ou échelonnées. C'est ainsi que les 7 malades traités par ce moyen (3 ulcères peptiques, 3 ulcères de la petite courbure et 1 ulcère duodénal) ont tous présenté un arrêt rapide de leurs signes fonctionnels, arrêt qui persiste depuis 2 mois au moins chez 3 d'entre eux. Les malades signalent eux-mêmes que, par comparaison, cette thérapeutique leur semble plus efficace que celles qu'ils ont subies jusqu'alors, et seuls 2 d'entre eux (1 ulcère peptique probable et 1 ulcère de la petite courbure), à cause des troubles provoqués (dans le domaine visuel notamment), ont voulu reprendre le traitement avec des produits à base d'histamine à l'occasion d'une certaine reprise de leurs douleurs. Il est à noter, enfin, que tous les sujets, sauf un, n'ont subi qu'une seule série de 10 injections intraveineuses d'atropine à 1/2 milligramme, alors que Fr. Moutier pratique des séries de 20 injections à 1 milligramme, qui, si elles sont bien supportées, prduisent évidemment des effets plus durables. Quoi qu'il en soit, même à la dose plusieurs fois répétée de 1/2 milligramme, on peut dire que les phénomènes subjectifs sont le plus souvent stoppés, et pour qui connaît les douleurs

si pénibles de certaines crises ulcéreuses, empêchant le malade de dormir, de s'alimenter, de faire la moindre chose, cette médication apparaît sinon comme un grand progrès, du moins comme un adjuvant précieux dans l'échelle des thérapeutiques de la maladie ulcéreuse.

L'action, enfin, sur l'amélioration de l'état général (en dehors de la fatigue passagère manifestée quelques heures après l'injection), sur la reprise de l'appétit et du poids, s'est montrée dans tous les cas d'une valeur certaine.

Ce sont ces constatations qui nous paraissent devoir militer en faveur d'un emploi plus étendu de cette méthode si simple, et qui paraît cependant si utile.

L'ASSOCIATION ATROPINE-SULFATE DE MAGNESIE DANS LA CRISE ULCEREUSE GASTRIQUE

Les propriétés thérapeutiques du magnésium ont été étendues par Max Filippi au domaine de la maladie ulcéreuse.

Quels sont donc les divers effets produits par ce médicament employé sous forme de sulfate de magnésie intraveineux ?

Tout d'abord, un effet sédatif incontestable (Fernandez Canepa), qui peut s'expliquer par son action dépressive sur le système nerveux. Injecté dans les veines d'un chien, il détermine un effet calmant, voire anesthésiant, sur les organes splanchniques (Henri). Le sulfate de magnésie est aussi un antispasmodique. L'action des solutions magnésiennes sur l'ouverture du sphincter d'Oddi est bien connu. En effet, dans le rapport des diverses substances minérales qui conditionnent l'équilibre humoral, le magnésium, ainsi que le calcium, modèrent la tendance aux spasmes, le potassium l'accentue. Quant à la répartition exacte du magnésium dans l'organisme après injection de sulfate de magnésie intraveineux, elle est encore à l'étude, malgré les travaux de Smith, Winkler et Schwartz (ceux-ci pensent que les ions SO^4 et Mg se répartissent dans le liquide extra-cellulaire et participent à des combinaisons nouvelles).

Enfin, propriété très intéressante, le magnésium agirait sur les diverses localisations œdémateuses, tel l'œdème périulcéreux, de la même manière qu'il agit sur l'œdème cérébral. On conçoit donc l'intérêt de cette notion, vis-à-vis des ulcères calleux, par exemple, si souvent rebelles aux autres thérapeutiques. Cependant, cette action est loin d'être par-

faitement démontrée, et de nombreuses expérimentations sont encore à faire à ce sujet.

Max Filippi a traité par l'injection intraveineuse de sulfate de magnésie en solution hypertonique à 15 % 18 malades qui présentaient un syndrome d'ulcus typique confirmé radiologiquement. Voici les résultats qu'il a obtenus :

1° Une amélioration fonctionnelle survient, parfois immédiate, dans les heures suivant l'injection, plus souvent à la troisième ou quatrième piqûre.

Six piqûres (une chaque jour) suffisent, en général, pour calmer la douleur aiguë de la crise ulcéreuse. Mais l'auteur est souvent monté au total de 12 injections pour consolider le résultat. Il a noté dans quelques cas une discrète chute de la tension artérielle maxima, et chez certains malades un état de fatigue anormal en fin de journée. Pour pallier à cet effet, l'auteur a ramené la concentration de la solution à 10 %.

2° L'action sur les signes radiologiques n'a pas été suffisamment démonstrative. L'influence sur le rythme cyclique de la maladie, qui demande un recul de quelques années, n'a pu être jugée.

Quoi qu'il en soit, cette médication paraît utile pour raccourcir ou éteindre les signes fonctionnels et généraux si pénibles de cette manifestation aiguë qu'est la crise ulcéreuse.

Max Filippi a associé l'atropine au sulfate de magnésie intraveineux dans les cas où la sédation clinique paraissait douteuse ou était inexistante. Les résultats obtenus furent alors bien supérieurs, et l'auteur cite un cas d'ulcère peptique, particulièrement résistant qui fut guéri cliniquement par l'injection de mélange des deux produits.

Nous ne reviendrons pas sur les diverses explications de mécanisme de cette action pharmacodynamique, mais il semble bien que l'effet central du magnésium se joigne à celui périphérique de l'atropine, dont nous avons longuement parlé.

Cette double méthode, peu utilisée jusqu'ici, nous paraît devoir mériter une expérimentation plus grande pour être utilisée dans le traitement de la maladie ulcéreuse.

La maladie ulcéreuse.

En vue d'expliquer la conduite et les résultats du traitement proposé par Landau, il convient de faire un bref rappel de la conception actuelle de l'ulcère gastro-duodénal.

Tous les auteurs sont d'accord pour refuser à cette affection le caractère d'une simple maladie locale. Le problème est autrement complexe, et Lœper, le premier, a parlé de « maladie ulcéreuse ». Ne voit-on pas, en effet, des cas cliniques où l'on assiste à l'évolution successive chez un même sujet d'une gastrite ulcéreuse nécessitant une gastro-entérostomie, puis, après cette intervention, d'un ulcère peptique, et enfin d'un ulcère calleux récidivant sur le moignon ? La périodicité des crises, signe essentiel de la maladie, leur apparition élective aux changements de saison, le rythme postprandial lui-même ne peuvent s'expliquer par une simple action corrosive locale du liquide gastrique. L'ulcère est donc une lésion de la paroi gastro-duodénale qui témoigne de causes diverses et multiples, mais assurément extra-gastriques.

J. Caroli et Corman signalent que l'ulcéreux a un type somatique spécial, c'est une longiligne le plus souvent. Ses réactions vaso-motrices générales, son pouls, son réflexe oculo-cardiaque, présentent de fréquentes anomalies. Les perturbations vaso-motrices locales qui se produisent au niveau de la muqueuse gastrique sont responsables en partie des troubles trophiques par suite de spasmes artériolaires et d'ischémie prolongée. On leur attribue également un rôle dans la production de l'œdème périulcéreux, qui peut se manifester en dehors de toute infection locale. Pour la majorité des auteurs, ces perturbations de l'équilibre circulatoire sont dues à des causes nerveuses.

L'ulcère serait donc considéré comme une trophoneurose locale et régionale. Pribam, de Berlin, croit à une « neurose primaire constitutionnelle », qui provoquerait dans la muqueuse gastrique le spasme des artérioles précapillaires innervées par le grand sympathique. Nous verrons au cours de cet exposé les nombreuses considérations d'ordre pathogénique et thérapeutique que l'on a tirées du rôle du pneumogastrique et des centres nerveux dans la production des ulcères gastro-duodénaux. Pour Gutmann, « l'affection se rapproche des maladies dites de sensibilisation, telles que l'urticaire, l'asthme, l'œdème de Quincke; « la poussée ulcéreuse est explosive et récidivante comme une poussée d'urticaire », affirme cet auteur. De plus, de nombreuses médications utilisées agissent par désensibilisation, création d'un choc.

Maladie neuro-sécrétoire donc, maladie de sensibilisation, telles sont les conceptions actuelles de la maladie ulcéreuse.

Rôle joué par le nerf vague et les systèmes sympathique et parasympathique dans la genèse de la maladie ulcéreuse.

Rokitansky fut l'un des premiers à mettre en évidence l'action des pneumogastriques. En pratiquant la section, puis l'excitation de ce nerf, il réalisait chez le chien l'apparition d'un ulcère expérimental. En effet, l'excitation par un courant induit du bout sectionné détermine la sécrétion d'un suc gastrique clair et acide qui s'écoule par l'ouverture d'une fistule de Pavlov. Après un certain temps, une érosion locale de la muqueuse se produit, et ne tarde pas à s'agrandir, l'ulcère est constitué. Les expériences successives de van Izeren, Ophuls, Zironi, Lichtenbelt et Greggio confirment ces résultats.

De nombreuses recherches anatomo-cliniques ont précisé le rôle joué par le X. Schiff découvrit dans le thalamus un centre vaso-moteur dont la lésion déterminait l'apparition d'un ulcère. Cushing et Béattie confirment l'existence de ce

centre, qui régit à la fois le péristaltisme et la sécrétion gastrique par l'intermédiaire du noyau du X, auquel il est directement relié, et ils le localisent dans la région tubérienne (thalamencéphale). Thierry de Martel a rapporté plusieurs cas d'ulcères évoluant d'une manière suraiguë en même temps qu'une tumeur cérébrale ou à la suite de son exérèse. Le siège de ces tumeurs était cortical, pédonculaire ou préthalamique.

D'une autre manière, la clinique montre l'existence d'ulcus gastriques et duodénaux consécutifs à l'englobement du vague par des lésions médiastinales d'étiologie diverse. Enfin, Ravina signale l'action des préoccupations intellectuelles et morales (surmenage, émotions, etc.) sur le fonctionnement gastrique. Les influences corticales et psychiques retentissent sur le parasympathique et le X et produisent des troubles digestifs chroniques, qui conduiraient à l'ulcération.

Il faut tenir compte, en effet, de ce que, dans la participation du système anatomique, le vague n'est pas un. Il contient dans son tronc même des fibres sympathiques et parasympathiques, ainsi que le montrent la clinique (réflexe oculo-sécrétoire de Danielopolu) et l'histologie.

Les conceptions actuelles doivent donc envisager les conséquences du mélange des deux systèmes dans les troncs nerveux qui commandent à la vie végétative. L'action vagotonique et parasympathicotonique se traduit au surplus par des manifestations cliniques diverses : sialorrhée, bradycardie, exagération du réflexe oculo-cardiaque, qui sont surtout marquées dans l'ulcère de la petite courbure, réalisant le syndrome de Lœper.

Pour certains auteurs, c'est la lésion du parasympathique qui est avant tout la cause de l'ulcère gastro-duodénal. On peut cependant, au point de vue de leur rôle, associer le parasympathique et le vague. L'un et l'autre ont, en effet, une action hypermotrice et hypersécrétrice, qui s'oppose à celle hyposécrétrice et modératrice du sympathique. Ainsi

donc, nous nous trouvons en présence de deux systèmes couplés opposés : d'un côté, le parasympathique, qui renforce l'action du nerf vague ou pneumogastrique; de l'autre, le sympathique, qui contrarie ses effets.

Tout médicament agissant sur l'un des deux systèmes par excitation directe amènera une inhibition du système antagoniste. C'est ainsi, par exemple, qu'une paralysie des filets sympathiques produira une libération fonctionnelle du X, et, inversement, une paralysie des filets parasympathiques libérera l'activité du sympathique, qui se traduira par un effet inverse.

On peut cependant reprocher aussi bien aux travaux anatomiques qu'aux recherches expérimentales de ne pas donner la solution d'un fait fondamental : la périodicité dans les crises. Certes, l'explication de ce fait si important est encore obscure, mais on ne peut nier cependant l'influence du système nerveux, du X et du parasympathique en particulier, dans la production de la maladie ulcéreuse.

Quels sont donc les principaux effets du pneumogastrique et du système parasympathique sur le tractus gastro-duodénal et comment l'atropine et la novocaïne peuvent-elles s'opposer à ces effets ?

Rôle moteur.

Il résulte des expériences de Braun, Hanckzeest et Klein que le X est le nerf excito-moteur de l'estomac. L'excitation de ce nerf produit, en effet, une hyperkinésie gastrique, sa section une hypokinésie.

L'action de ce nerf s'exerce par l'intermédiaire du plexus myentérique d'Auerbach et du plexus sous-muqueux de Meissner sur les ganglions inclus dans la paroi de l'organe de la même manière qu'elle s'exerce sur les ganglions cardiaques, réserve faite à l'égard de certains états tels que le jeûne, qui peuvent renverser le sens de la commande nerveuse vers l'automatisme gastrique.

Danielopolu a appliqué sa méthode d'inscription viscérale à l'étude des réflexes sympathiques oculo-gastriques et des excitations mécaniques du X dans son trajet cervical. Ses résultats concordent avec ceux des autres auteurs.

L'atropine et la novocaïne diminuent ce rôle moteur du pneumogastrique en paralysant ses filets nerveux terminaux. Elles réalisent l'équivalent d'une véritable énervation physiologique expérimentale, comme en témoignent de nombreuses expérimentations.

Rôle sécrétoire.

Nous ne ferons que rappeler les expériences fondamentales de Coutejean et Lyon sur les modifications sécrétoires histologiques de la muqueuse de l'estomac chez le chien, ainsi que les mémorables travaux de Pavlov sur la sécrétion psychique déclenchée par l'intermédiaire du X. Ces données sont trop classiques pour être développées.

L'atropine diminue toujours la sécrétion et la chlorhydrie gastrique en paralysant les filets sécrétoires du pneumogastrique. Cette action d'asséchement des muqueuses en général et de la muqueuse gastrique en particulier est évidente et n'est plus contestée par personne.

Le suc gastrique hyperacide est sécrété par l'antre pylorique; or, cet antre pylorique peut lui-même être excité par un spasme du pylore, qui de plus empêcherait le reflux dans l'estomac des sucs alcalins duodénaux.

L'atropine et la novocaïne, en calmant ce spasme, jouent donc un rôle protecteur vis-à-vis de la muqueuse gastrique.

Rôle vaso-moteur.

Pour Bircher, le X produirait une vaso-constriction, alors qu'au contraire son action serait vaso-dilatatrice, d'après les expériences de Lorenzi. Les recherches de Lœper confirmeraient l'action vaso-constrictive. Quoi qu'il en soit, l'atropine et la novocaïne, par leur action sur les terminaisons nerveuses, jouent un rôle régulateur et s'opposent aux brus-

ques variations de calibre des vaisseaux gastriques déterminées par le spasme, provoquant ainsi un meilleur débit sanguin.

Rôle leucopédétique.

Le X s'oppose à la réaction leucocytaire constante que Lœper et Marchal ont désignée sous le nom de leucopédèse. La preuve en est fournie chez l'animal par la double vagotomie, qui est suivie d'un accroissement considérable de l'afflux leucocytaire, et chez l'homme par diverses épreuves pharmacodynamiques importantes sur lesquelles insiste Lœper.

Ainsi donc la double méthode expérimentale et clinique apporte des résultats identiques et couplés : le X est excitant de la sécrétion acide, et inhibiteur de la leucopédèse, l'atropine est inhibiteur de la sécrétion acide, et excitant de la leucopédèse. Il semble bien que la novocaïne soit douée là aussi du même effet que l'atropine.

Rôle sur la production de la mucine.

Leriche et Fontaine ont vu dans la lésion ulcéreuse la défaillance épisodique de protection de la muqueuse, par suite de l'insuffisance de la couche de mucine isolante. Mais l'hypomucorrhée de l'ulcère n'est pas le fait d'une simple irritation locale provoquée par la présence de l'acide. Considéré à jeun, le liquide gastrique de l'ulcéreux ne présente pas la dissociation acido-mucine. Cette dissociation n'est mise en évidence que lorsqu'on sollicite le fonctionnement sécrétoire de l'estomac par un repas d'épreuve. Donc, le caractère biologique essentiel, hyperacidité avec hypomucorrhée et hypoleucocytodiérèse, indique que, chez ces malades, il existe un réflexe neuro-sécrétoire anormal, une réponse anormale à l'excitation physiologique. Le liquide gastrique recueilli après excitation chimique (injection d'histamine) renferme de l'acide, mais jamais de mucus. Donc, le réflexe neuro-négatif qui produit une sécrétion de liquide

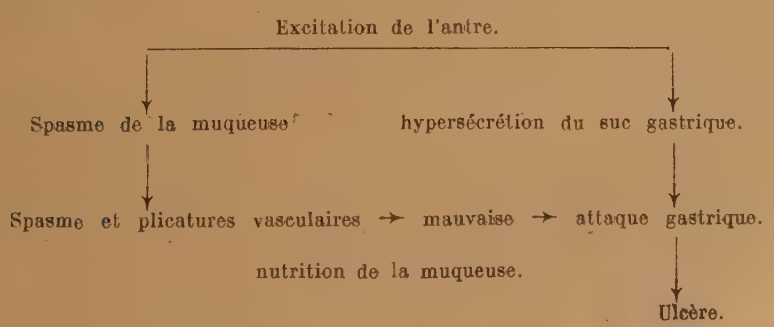
gastrique a son point de départ dans une excitation directe de la muqueuse. On est donc conduit à penser que, dans la maladie ulcéreuse, le système neuro-végétatif est très spécialement touché et se trouve peut être le *primum movens* des accidents.

Or, l'expérimentation montre que c'est l'atropine qui produit la plus forte sécrétion de mucine (Lœper et Faux) avec chute brutale de l'acidité. L'atropine est donc le médicament type antiulcéreux (Dienel, Mitchell et Kalk).

Conception neurogène de la maladie ulcéreuse.

Pour Bergmann, l'hypervagotonie conçue selon les schémas primitifs d'Eppinger et Hess constitue donc le *primum movens* de tout le processus ulcéreux. Elle développe d'abord l'hypersécrétion et l'hyperkinésie, puis le spasme (on sait le rôle capital que l'Ecole d'Aschoff, Buchner, et celle de Leriche font jouer au spasme portant sur l'antre). Bergmann appelle ces malades des « stigmatisés », montrant ainsi leur prédisposition aux maladies nerveuses et au spasme. La contracture qui en résulte produit son effet maximum sur les fibres lisses de la *muscularis mucosae*. Elle écrase les petits vaisseaux, crée de minimes infarctus, puis une zone nécrotique, et la nécrose s'accentue à mesure par suite de l'autodigestion.

On peut résumer ces divers phénomènes dans le tableau suivant :



Bergmann appuie sa théorie neurogène et spasmogène sur deux éléments principaux :

1° d'une part, la fréquence de l'hypervagotonie chez les ulcéreux;

2° de l'autre, la prédilection indubitable de l'ulcère pour la petite courbure et le pylore, dont la puissante couche musculaire est le point de départ de spasmes intenses et durables.

La douleur ulcéreuse.

Envisageons un point clinique spécial. Quelle est la pathogénie de la douleur chez les ulcéreux et quel est l'effet produit par l'atropine et la novocaïne sur cette douleur ?

La douleur précoce, assez rare par ailleurs, est, d'après les recherches de Henning et de Narpoth, liée à une distension de la paroi gastrique et éventuellement de sa tunique séreuse péritonéale. L'atropine et la novocaïne paraissent dans ce cas agir en diminuant en partie cette distension par leur action sur les fibres lisses de la *muscularis mucosæ* et en paralysant les divers filets nerveux efférents.

Le mécanisme de la douleur tardive est plus discuté. Le spasme et l'acidité chlorhydrique invoqués par la majorité des auteurs, et sur lesquels l'atropine et la novocaïne ont un si bel effet, ne donnent pas l'explication de tous les cas (Lambling). La douleur nocturne ne correspondrait pas toujours au péristaltisme et à la sécrétion qui apparaissent physiologiquement au cours de la nuit. Kabelitz (zur pathogenèse des Nachtschmertzes bei Ulkuskranken, *Dtsch. Med. Wschr*, 11 juin 1943), reprenant la conception déjà formulée par Moutier, estime que la souffrance nocturne dans les douleurs non compliquées a comme cause déclenchante l'hypoglycémie, et il en apporte les preuves suivantes : association de la douleur à de la céphalée, de l'angoisse, de l'inquiétude, des poussées de transpiration, hypoglycémie nocturne à 0,35, 0,50 %, action antalgique de solutions sucrées hypertoniques. Or, les nerfs pneumogastriques contiennent des filets séerétoires pour le pancréas. Le vague favorise

donc la production d'insuline, hormone hypoglycémiante. Il semble donc que l'atropine et la novocaïne, qui agissent contre l'hypertonie du vague, diminuent la quantité d'insuline sécrétée et tendent à rétablir une glycémie sanguine normale, supprimant ainsi une cause de douleur d'un mécanisme très particulier.

En résumé.

Parmi les thérapeutiques basées sur les divers faits expérimentaux signalés, l'atropine est le médicament le plus actif et le plus constant (Mathieu, Enriquez, Cerf). Elle réalise physiologiquement ce que produit une section du nerf chez l'animal. Elle agit sur la triade classique : hypermotricité-hypersécrétion-hypoleucopédèse, pour diminuer ses effets. Elle lutte contre l'hypertonie du vague en rétablissant l'équilibre neuro-végétatif. La médication, dont l'atropine est la base, répond également à la conception de ceux qui voient dans l'ulcère le résultat d'une hypertonie du système parasympathique. L'atropine est, en effet, un médicament parasympathicolytique par excellence, comme le démontrent de nombreuses expériences pharmacodynamiques.

Ce que nous venons de dire peut s'appliquer également à la novocaïne.

Au point de vue pharmacodynamique, en effet, toute l'action de l'atropine semble être due à son pouvoir antiacétyl cholinique, qui s'oppose à l'hypertonie du vague et du parasympathique (nerfs cholinergiques); or, nous avons essayé de démontrer que, d'après les recherches de M. R. Hazard, la novocaïne paraît douée exactement de cette même propriété spécifique.

L'atropine et la novocaïne semblent donc bien être, au point de vue théorique et expérimental, des médicaments de base de la maladie ulcéreuse.

Comparaison avec les résultats obtenus au moyen d'autres méthodes.

Donner la liste des principaux médicaments antiulcéreux constitue une véritable énumération. C'est assez dire qu'aucun d'entre eux ne donne de guérison absolue, ni ne met à l'abri des rechutes.

Après avoir rapporté une classification qui paraît rationnelle, nous essaierons de comparer les résultats obtenus par diverses médications avec ceux qui résultent de l'emploi des méthodes de Landau et de Bayer-Hamori.

Principaux médicaments employés :

1. Modificateurs de la muqueuse et du chimisme gastrique : alcalins, bismuth, titane, alumine, kaolin, gélobarine, collargol;
2. Suppléants de la sécrétion défaillante : mucine;
3. Hormones : parathyroïde, insuline, testostérone, folliculine, hypophyse, corticostérone;
4. Réacteurs : protéines, pepsine, lysats bactériens;
5. Désensibilisateurs : histamine, autres vaccins;
6. Modificateurs de l'équilibre humoral : amino-acides, histidine;
7. Modificateurs des échanges cellulaires : vitamines, ferriscorbone.

Voici des statistiques publiées par différents auteurs concernant l'action de quelques-uns de ces produits :

Les médicaments à action purement locale, tels que : alcalins, titane, bismuth, etc., importants pour soulager le malade, ne sont que secondaires, ils calment, permettent d'attendre la sédation de la crise, mais ne guérissent pas. Un traitement antiulcéreux doit leur être associé dans la plupart des cas pour soulager efficacement ou même guérir le malade.

L'histidine (Weiss et Aron), dont l'action empêcherait ou retarderait chez le chien l'apparition de l'ulcère expérimental réalisé selon la technique de Mann et Willamson,

a donné à Demole et Janco (*Revue médicale de la Suisse romande*) les résultats suivants :

38 % d'échecs. L'histidine n'a modifié en rien la périodicité observée auparavant.

Ce sont surtout les femmes qui ont présenté cette résistance à l'histidine.

Chez les hommes, les cas d'ulcère calleux ou à tendance sténosante n'ont été en aucune manière influencés.

38 % de guérisons. Les sujets n'ayant pas souffert de leur ulcère depuis un laps de temps dépassant le double de l'intervalle de bien-être habituel.

24 % d'améliorations ou de rechutes se sont produites. Les résultats donnés par Weiss et Aron sont à peu près comparables. 30 % de guérisons; 30 % d'échecs; 40 % d'amélioration avec rechutes à des intervalles éloignés.

Ces résultats semblent inférieurs à ceux des statistiques ordinaires, mais ils ont été établis après de sévères critères.

Signalons que l'on n'admet plus pour l'histidine un rôle d'apport d'acides aminés dans un organisme carencé, mais une simple action pharmacodynamique, diversement interprétée, d'ailleurs. Karel-Hafert a montré, en effet, que l'on ne trouve chez l'ulcéreux aucun déficit dans le métabolisme des acides aminés.

La pepsine (Lœper et Glœsner) : agirait comme un désensibilisant. L'ulcère gastrique étant peut-être, d'après Ch. Debray, l'expression d'une sensibilité de la muqueuse à l'égard de la pepsine.

Debray, traitant par ce moyen 56 ulcéreux, a obtenu :

32 améliorations marquées ou guérisons;
16 améliorations transitoires ou peu marquées;
8 échecs complets.

Cette statistique ne paraît pas d'ailleurs avoir été passée au crible du critère indiqué ci-dessus :

Les lysats bactériens et *les protéines* (Gutmann) : donnent des résultats qui paraissent inférieurs en qualité et en nombre à ceux qui sont obtenus avec d'autres méthodes.

Sur 22 cas d'ulcères gastriques, on note :

3 succès complets (14 %);
10 cas améliorés (45 %);
9 cas défavorables (31 %).

Sur 22 cas d'ulcères duodénaux :

aucun succès complet;
6 cas améliorés (27 %);
17 cas défavorables (72 %).

Les inconvénients de cette méthode sont d'ailleurs nombreux. Ce sont ceux inhérents aux cures de choc. Il faut prendre un certain nombre de précautions et tâter la sensibilité individuelle de chaque malade. C'est sans doute une raison pour laquelle cette thérapeutique, qui est la seule conseillée par Gutmann pour le diagnostic différentiel entre ulcère gastrique et cancer, ne s'est pas plus généralisée.

La folliculine, préconisée d'abord par Constantini, d'Alger, bien qu'on tende à l'ignorer, a dû son utilisation au fait que l'ulcère gastro-duodénal est plus rare chez la femme, où sa plus grande fréquence se manifeste après la ménopause.

Employée dans 17 cas par Albot, elle a produit sur 5 cas d'ulcères gastriques une disparition de la niche dans 2 cas; mais, dans 12 cas d'ulcères duodénaux, on n'a pas noté de modification radiologique. L'action sur la durée et la périodicité des crises a été cependant assez nette. Elle a, pour Korbasch, une action trophique cellulaire qui se traduit par une prolifération de l'épithélium gastrique et une infiltration fibroblastique de soutien. La résistance de la paroi gastrique en serait donc nettement améliorée.

Mais comme le dit Lambling, le traitement classique par les poudres absorbantes jointes à l'atropine intraveineuse n'apporte-t-il pas plus de succès certains ou relatifs ? De plus, la nécessité des cures prolongées et le nombre des unités nécessaires déterminent d'authentiques frigidités, des poussées mammaires, et font redouter un risque de cancérisation.

Le professeur agrégé Dubarry l'avait utilisé en 1940, ayant eu connaissance des travaux algérois, mais il n'avait pas obtenu de résultats satisfaisants. Depuis, il y a eu recours dans quelques cas, mais toujours cette médication lui a paru inférieure à celles qu'il emploie habituellement.

La mucine : La crise ulcéreuse serait due à la défaillance épisodique de protection de l'épithélium par le mucus gastrique. Mais d'après des travaux de Leriche et Fontaine, Lœper et Faux, il résulte que le caractère biologique essentiel, hyperacidité avec hypomucorrhée et hypoleucocytodiérèse, témoigne d'un réflexe neuro-sécrétoire anormal, et si les auteurs américains (Riegel, Mitchell, Kalk) ont des rapports très favorables de leurs résultats, en France, les auteurs paraissent beaucoup plus réservés dans leurs conclusions.

Le benzoate de soude (Bazzano, Brodin) : Diminuerait le pouvoir protéolytique du suc gastrique et jouerait un rôle dans la cicatrisation. Il s'emploie, à la dose de 1 gramme, en injections intraveineuses quotidiennes, par série de 20.

Fr. Moutier a traité ainsi 10 malades (6 ulcères gastriques et 4 duodénaux). Il a obtenu la guérison clinique et radiologique de 4 d'entre eux (3 gastriques et 1 duodénal). 5 autres ont été améliorés (disparition de lésions cliniques, mais persistance des signes radiologiques). Chez les 3 derniers (duodénaux), le résultat a été nul et douteux. Fr. Moutier a abandonné cette méthode par suite de l'intolérance fréquente des malades aux piqûres (lipothymies).

Le salicylate de soude (Zwilischofskaja) : Le sel de sodium de l'acide salicylique paraît plus actif que celui de l'acide benzoïque. Possédant une fonction phénol en plus, il paraît avoir plus de chance d'agir sur les fonctions cellulaires. En outre, les sels de soude ont été tenus pour susceptibles d'annihiler l'autodigestion, de diminuer les spasmes gastriques, la sécrétion et l'acidité de l'estomac, d'augmenter la sécré-

tion de mucus, voire de susciter un choc local. Fr. Moutier a expérimenté le produit sur 40 malades (19 gastriques, 21 duodénaux). Il a obtenu :

12 guérisons (30 %);
16 améliorations (40 %);
12 échecs (30 %).

Un certain nombre de ces malades n'ont pas été suivis au-delà de six mois.

Les résultats peuvent être décomposés ainsi :

sur les 19 ulcères gastriques :

8 guérisons (42 %);
6 améliorations;
5 résultats nuls.

sur les 21 ulcères duodénaux :

4 guérisons (19 %);
10 améliorations;
7 résultats nuls.

Le benzoate de diéthanolamine : Est un sel de l'acide benzoïque dans lequel la fonction acide est neutralisée par l'amino-alcool ou éthanolamine. 4 cas ont été traités avec un résultat très favorable; mais l'expérience n'a pu être continuée par suite de la disparition du produit.

En résumé, les sels de soude sont capables d'arrêter les poussées ulcéreuses. Leur rapidité d'action sur la douleur est inférieure pour Fr. Moutier à celle de la médication bromure-atropine, mais leur action sur la cicatrisation est comparable et peut-être même supérieure. Le pourcentage des guérisons (avec disparition de signes cliniques et radiologiques) s'est montré, sur 40 cas, de 30 % chez des malades suivis de six mois à un an. Ce pourcentage paraît devoir être amélioré en ne bornant pas les injections à une ou deux séries de 10 injections intraveineuses.

La comparaison des résultats dus à ces médicaments avec

ceux obtenus au moyen de l'atropine est assez difficile à faire d'une manière précise. Les conclusions, en effet, des divers auteurs qui ont employé ce dernier produit sont, surtout en ce qui concerne son action sur les modifications radiologiques de la lésion ulcéreuse, légèrement différentes.

Cattaneo et Bigatti ont, avons-nous dit, porté leur expérimentation sur 13 cas. Ils ont obtenu 7 guérisons radiologiques (soit plus de 50 %), et, dans les 6 autres cas, la niche, bien que souvent atténuée, a persisté. Dans tous les cas, il y a eu un arrêt rapide et absolu de tous les signes fonctionnels. Il convient de faire remarquer que 10, sur 13, des ulcères étaient localisés au duodénum, c'est-à-dire à l'endroit le plus résistant à toute thérapeutique antiulcéreuse.

Dapra et Silvani ont constaté 3 guérisons radiologiques complètes sur 4 cas d'ulcères gastro-duodénaux, et, dans le quatrième cas, les lésions étaient améliorées.

Ces résultats peuvent donc être favorablement comparés avec ceux des meilleurs produits utilisés, qui se trouvent être : l'histidine (38 % de guérison, 24 % d'amélioration), le salicylate de soude intraveineux (30 % de guérison et 40 % d'amélioration), l'histamine et la ferriscorbone.

Mais, si l'on considère la publication de Bellomo dans le *Minerva Medica*, on constate que si 5 cas de gastrite hyperchlorhydrique ont été guéris complètement, 5 autres cas d'ulcères gastriques ou duodénaux n'ont été suivis que d'une faible modification des images radiologiques. Et cependant Allodi et Banche ont noté des guérisons anatomiques constantes et durables dans les ulcères gastriques siégeant loin du pylore, tandis que les ulcères pyloriques, duodénaux ou peptiques ne subissaient que peu de modifications.

Les lysats bactériens et protéines, la pepsine, la mucine, paraissent donner des résultats inférieurs; en effet, le nombre de cicatrisations obtenu paraît moins élevé que celui, signalé par la majorité des Italiens, réalisé au moyen de l'atropine, et le nombre d'améliorations est nettement inférieur. Il faut d'ailleurs remarquer combien ce mot d'amélio-

ration est difficile à interpréter selon les auteurs. Les uns envisagent en effet sous ce terme une sédation des signes fonctionnels avec atténuation des images pathologiques, d'autres la même sédation des signes subjectifs, mais avec persistance des lésions anatomiques, d'autres, enfin, une atténuation parallèle des signes fonctionnels et physiques. Et même, lorsque certains envisagent uniquement sous ce vocable la diminution des phénomènes douloureux, celle-ci est souvent vue d'une manière différente dans l'intensité et dans le temps. C'est ainsi qu'on parle d'amélioration durable ou transitoire, marquée ou légère, absolue ou relative.

Tout ceci ne simplifie donc pas l'énoncé d'une conclusion claire et précise, et cependant François Moutier, avec son expérimentation ayant porté sur plusieurs centaines d'ulcéreux traités par la méthode de Landau, et avec son expérience de l'utilisation des autres thérapeutiques, paraît nous la fournir : « Aucune autre méthode, dit-il, n'agit mieux et plus vite sur l'élément douleur. Quant à l'effet sur la cicatrisation anatomique, il est inconstant. Certaines niches de plusieurs centimètres de diamètre cicatrisent complètement en un mois, d'autres ne subissent aucun changement. »

Le traitement des ulcères gastro-duodénaux par l'atropine intraveineuse paraît donc représenter surtout une méthode d'attaque, à peu près toujours bien supportée, précieuse introduction à la mise en œuvre d'autres thérapeutiques auxquelles on peut parfaitement l'associer. Fr. Moutier commence donc régulièrement le traitement par une série de bromure-atropine et le poursuit par le salicylate de soude ou l'hormone parathyroïdienne, qui lui paraissait, au point de vue pharmacologique, avoir une action supérieure sur la cicatrisation de la lésion ulcéreuse.

Cette synergie des thérapeutiques sera donc utilisée avec fruit en vue d'obtenir le maximum d'efficacité désiré.

Quant à l'effet de la novocaïne administrée *per os*, il paraît, avons-nous dit, remarquable :

— Pierre a obtenu 19 cicatrisations anatomiques sur 23 ul-

cères gastriques traités par ce procédé, et, sur 6 ulcères duodénaux, dans 2 cas, la niche s'est effacée complètement, dans 2 autres cas elle a en grande partie diminué.

— Von Mezo a signalé la guérison clinique et anatomique par cette méthode de 11 ulcères peptiques.

Nous attendons l'expérimentation par voie endoveineuse pour confirmer ces excellents résultats.

Peut-on envisager des principes thérapeutiques communs à ces diverses méthodes ?

On est frappé par la diversité et souvent même la discordance des mécanismes d'action par lesquels on veut expliquer l'effet thérapeutique de chaque médicament : action vagolytique ou parasympathicolytique, effet vasculaire, effet trophique, effet cellulaire, etc., et cependant chaque produit obtient un résultat appréciable et qui persiste pendant un temps plus ou moins long. Les médicaments n'agissent-ils donc pas par un mécanisme identique, déclenché par un élément pharmacodynamique commun ? Ce principe commun serait constitué, pour Lambling, par l'histamine, qui, à dose faible, existe dans tous les extraits glandulaires et les préparations antigéniques. De nombreux auteurs, cependant, ne partagent pas cette opinion quant au rôle primordial de l'histamine.

Dans un article récent de la *Presse médicale* (28 avril 1945), MM. Parrot et Debray signalent que, pendant les périodes douloureuses, la quantité d'histamine présente dans le sang est de 4 à 30 fois plus élevée que chez un sujet normal. La moyenne est de 650 γ, soit environ 10 fois le taux normal. Loin des périodes douloureuses, par contre, l'histaminémie est normale (70 γ). Aussi ces expérimentateurs ont-ils essayé de traiter la crise ulcéreuse par l'emploi de l'histaminase, diastase détruisant l'histamine, ou par d'autres antagonistes, tel que le 2339-RP (chlorhydrate de la N.-diméthylaminobenzylaniline ou antergan). Les effets produits ont été assez variables, néanmoins l'amélioration fonctionnelle

qui s'est manifestée dans de nombreux cas suffit à montrer la complexité du problème, puisque des résultats identiques ont pu être obtenus au moyen de médications absolument antagonistes.

On est obligé de constater cependant que la majorité des effets, ainsi que le mode d'action de la plupart des produits utilisés, se rapprochent en grande partie de ceux de l'atropine. Celle-ci semble donc réaliser, au milieu de toute la gamme thérapeutique, une sorte d'unité dans la diversité.

Nous allons donc étudier successivement chaque médicament, essayer d'analyser son mécanisme d'action et le comparer à celui de l'atropine et de la novocaïne pour en souligner les analogies.

Ainsi montrerons-nous que le principe et les effets de la thérapeutique par l'atropine et la novocaïne reposent sur des bases essentiellement logiques.

L'extrait parathyroïdien (Grave et Vines, Alkan, Moutier et Camus) semble jouir d'une activité très comparable à celle de l'atropine et de la novocaïne : action antispasmodique et antisécrétoire rôle leucopédétique important. Peut-être son action est-elle supérieure, au point de vue de la résistance des muqueuses, aux processus infectieux, mais les effets produits sont moins constants et beaucoup moins rapides que ceux obtenus au moyen de l'atropine.

Le lobe postérieur de l'hypophyse : Agirait également comme l'atropine en provoquant une diminution de l'acidité gastrique... Mais ceci est obtenu non par la restriction de l'activité sécrétoire des glandes gastriques, mais par le moyen d'une hypochlorémie plasmatique et surtout globulaire. La conduite du traitement devra d'ailleurs être très surveillée, car, à dose un peu élevée, la posthypophyse produit une vasoconstriction et des phénomènes de spasme gastrique, facteurs opposés à la cicatrisation ulcéreuse, et qui ne sont jamais rencontrés au cours d'un traitement par l'atropine et la novocaïne.

L'insuline (Feissly) : Est d'abord vagotrope, mais, par suite de l'alcalinisation humorale qu'elle produit, elle devient hypovagotonisante, comme l'atropine. En outre, l'hyperglycogénie qu'elle détermine est antispasmophilique. Cependant nous avons vu que pour Kabelitz l'hypoglycémie est une des causes de la douleur nocturne.

La pepsine (Gloessner, Lœper, Debray) : Agit sur le vague, mais semble renforcer son tonus. Y a-t-il formation d'antipepsine ? Pour Lœper, elle interviendrait comme désensibilisant, mais elle aurait aussi un rôle trophique général. Pour d'autres auteurs, elle deviendrait hypovagotonisante, comme l'atropine et la novocaïne.

Les hormones cristallisables :

— l'androstérone;
— la désoxycorticostérone (Kohler et Flockenstein);
— le benzoate d'œstradiol (Korbsch),

ont surtout une action favorable sur la vitalité cellulaire de la muqueuse et sur l'hypoglycémie. Mais l'atropine, en freinant la sécrétion chlorhydrique et en favorisant la sécrétion de la mucine, produit le même effet par un mécanisme différent.

La mucine : Nous avons déjà signalé que l'hypomucorrhée de l'ulcère n'est pas le fait d'une simple irritation locale. Le liquide gastrique de l'ulcéreux considéré à jeun ne présente pas la dissociation acido-mucine. Celle-ci ne se manifeste qu'à l'occasion d'un réflexe neuro-sécrétoire, d'une réponse anormale à l'excitation physiologique. « On est donc conduit à penser, dit Lœper, que, dans la maladie ulcéreuse, le système neuro-végétatif est très spécialement touché et se trouve peut-être le *primum movens* des accidents. » Or, des expériences ont montré que c'est l'atropine qui produit la plus forte sécrétion de mucine avec chute brutale de l'acidité chlorhydrique. L'atropine et la novocaïne sont égale-

ment des régulateurs du système neuro-végétatif, c'est donc faire œuvre étiologique que de les utiliser comme thérapeutiques, puisqu'elles tiennent sous leur dépendance le contrôle de la production de mucine.

L'histidine : A une action pharmacodynamique diverse selon les auteurs :

— action trophique sur les diverses parois du tube digestif (B. Fournial);

— action analgésiante (Lenormant), action excitante sur la sécrétion de la mucine gastrique (Devoto).

Quoi qu'il en soit, l'atropine réalise à elle seule ces trois effets. De plus, l'histidine n'est plus considérée comme un produit de remplacement de la carence des acides aminés. Son mécanisme étiologique est donc discuté.

Les médications antigéniques : Dérivées de la vaccinothérapie (P. Duval, Girault), de la protéinothérapie (Haller, Gutmann) ou leurs succédanés : autohémothérapie (Govaerts), sérum de convalescents et antigène-gastrique (soit propre suc gastrique [Weidlinger], soit extrait de muqueuse gastrique [Savy et Martin]), réalisent un traitement de choc. Mais elles n'agiraient que parce qu'elles contiennent de petites doses d'histamine. Or, nous verrons que l'histamine jouit d'un mode d'action comparable à celui de l'atropine et de la novocaïne.

Les sels de soude (benzoate et salicylate de soude) : Agissent, avons-nous dit, sur les fonctions cellulaires, diminuant les spasmes de l'estomac, freinant la sécrétion de l'acide gastrique, favorisant la formation du mucus protecteur et suscitant un choc local. Mais l'atropine, employée par voie intraveineuse, donne les mêmes résultats et avec une rapidité d'action bien supérieure.

L'histamine : A une action vaso-dilatatrice élective sur le système capillaire en général, et surtout sur celui du tractus

gastro-intestinal, à laquelle s'ajoute un remarquable pouvoir antalgique. Mais l'atropine et la novocaïne, qui luttent contre l'action vaso-constrictive du vague tout en régularisant le débit sanguin gastrique et en diminuant les spasmes, n'ont-elles pas, en plus, une action sur la douleur plus rapide et plus efficace ? L'histamine, cependant, reste un des meilleurs traitements médicaux et mérite amplement d'être conservée parmi les thérapeutiques usuelles.

Conclusions.

Ainsi donc les thérapeutiques les plus diverses agissent en réalité d'une manière semblable. Qu'elles fassent sentir ou non leur mode d'action sur le vague et le parasympathique ou que des mécanismes plus complexes et mal connus entrent en jeu, elles tendent presque toutes à diminuer l'hyperkinésie gastrique et à freiner le spasme pylorique, en vue de réduire l'hypersécrétion chlorhydrique (que celle-ci soit considérée comme étant la cause ou la conséquence de la maladie). Leur rôle essentiel est de protéger et de favoriser la cicatrisation de l'épithélium gastrique, soit en augmentant la production de mucine, soit en ayant une action trophique plus directe et plus spécifique, soit enfin en assurant une meilleure vascularisation de la paroi.

Nous avons essayé de démontrer que l'emploi de l'atropine et de la novocaïne tend à réaliser tous ces effets divers.

Ces deux médicaments, qui représentent une sorte de synthèse des divers produits employés, nous paraissent donc devoir occuper une place de choix dans l'arsenal thérapeutique de cette maladie.

CONCLUSIONS

I. — Les tendances physio-pathologiques actuelles semblent orienter de plus en plus la thérapeutique des ulcères gastro-duodénaux vers le traitement médical, et plus particulièrement vers les modificateurs du tonus nerveux. Celui-ci tient, en effet, sous sa dépendance les divers facteurs, moteurs, sécrétoires, vasculaires et réflexes qui paraissent responsables de la maladie ulcéreuse.

II. — La plupart des auteurs pensent, à la suite d'observations cliniques et expérimentales, que l'hypertonie du pneumogastrique et du parasympathique est une des causes principales de cette affection. Aussi des thérapeutiques par l'atropine et la novocaïne (Leriche) ont-elles paru logiques et ont-elles été employées dans de nombreux cas avec des résultats favorables.

III. — L'originalité des méthodes que nous exposons consiste dans la voie d'introduction de ces médicaments. Landau et Hejman ont employé l'atropine par voie intraveineuse à la dose de 1 milligramme, tandis que la novocaïne était utilisée par Bayer et Hamori *per os*, par Auguste et Héraud en injections intrapéritonéales. Ces modes d'introduction sont les plus efficaces, car ils permettent une meilleure utilisation de la thérapeutique par l'organisme.

IV. — L'association atropine (1/2 mmg.) bromure de sodium (1 g.) en injections intraveineuses a un effet antal-

gique rapide et constant. Tout phénomène douloureux disparaît le plus souvent au cours de la série pratiquée. Les résultats sur les modifications radiologiques de la niche pendant le traitement sont assez variables selon les auteurs. Les statistiques sont donc difficiles à établir, mais elles paraissent au moins aussi favorables que celles publiées à l'endroit des meilleurs traitements médicaux.

V. — Les effets d'une solution de novocaïne à 1 p. 100, ingérée quotidiennement pendant un temps variant de quinze à vingt jours, paraissent excellents. Les douleurs disparaissent rapidement, et, selon Bayer et selon Pierre, la guérison anatomique est obtenue dans un nombre de cas appréciable. La cicatrisation des ulcères aigus serait réalisée au moyen de 15 à 20 ingestions quotidiennes de la thérapeutique, celle des ulcères chroniques de 30 à 40, celle des ulcères térébrants de 50 à 60 ingestions.

VI. — L'injection intrapéritonéale d'une solution de novocaïne à 1, 2 ou même 5 p. 100 permet au malade de franchir une période douloureuse particulièrement pénible et de retomber dans un intervalle de bien-être, mais elle ne donne pas de modification radiologique des lésions ulcéreuses.

VII. — Quelle que soit la méthode employée, les résultats sont nettement moins favorables dans les ulcères duodénaux que dans les ulcères gastriques. Ils sont intéressants dans les ulcères peptiques postopératoires.

VIII. — Ces méthodes, par leur rapidité d'action, leur fréquente efficacité, au moins sur l'élément douleur dans les cas rebelles aux traitements plus classiques, méritent d'être tentées, soit que, dans les ulcères peptiques après gastrectomie, on redoute à bon endroit une gastrectomie itérative, soit qu'on veuille obtenir la disparition de la poussée ulcéreuse pour opérer ensuite « à froid » dans de bien meilleures

conditions. On ne prétend pas, en effet, guérir par ces médications la maladie ulcéreuse; mais seulement abréger ses poussées évolutives. Tout au plus peut-on espérer ultérieurement briser le rythme des poussées ulcéreuses en les espaçant, puis les décapiter dès leur retour, mais ce sont là malgré tout des résultats appréciables.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes Maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères, et, s'ils devaient apprendre la médecine ou recourir à mes soins, je les instruirais et les soignerais sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes, et si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

Vu : *Le Doyen*,
DUPÉRIÉ.

Vu, bon a imprimer :
Le Président,
DUPÉRIÉ.

Vu et permis d'imprimer :
Bordeaux, le 19 juin 1945.
Le Recteur de l'Académie,
MARCHAUD.

BIBLIOGRAPHIE

1° Traitement par l'association bromure-atropine.

Landau (A.) et Heiman (W.). — Therapy of ulcer of stomach and duodenum by intraveinous injection of sodium bromide and atropine. *Polska Gazeta Lekarska*, Lwow, 1938-1939.

Allodi (A.) et Banche (M.). — La terapia bromica endovenosa delle ulceri gastriche e duodenali. *Arch. Ital. de mal. app. diges.*, avril 1939.

Bellomo (A.). — Ibid. *Minerva Medica*, Turin, sept. 1939.

Dapra Silvani. — Ibid. *Minerva Medica*, 1939.

Contrucci (A.). — Tratamiento de la ulcera gastrico con el metodo de Landau. *Rev. med. de Chile*, sept. 1939.

Cattaneo (A.) et Bigatti (G.). — La terapia bromo-atropinica endovenosa. *Gazz. D. Osp.*, févr. 1940.

Moutier (François). — Traitement de l'ulcère gastro-duodénal par l'association bromure-atropine en injections intraveineuses. *Bull. de la Soc. de gastro-entérol. de Paris; Arch. mal. appar. digest.*, mars 1944.

Trani (A. M.) et Garibotto (R. C.). — Determination of circulatory-velocity during total block of vagus nerve by intraveinous injections of atropine. *Ann. inst. modelo de clin. Mod.*, 1939.

Danielopolu. — Action de l'atropine. *Presse médicale*, 16 déc. 1936.

Loeper et Marchal. — Pneumogastrique et ulcère de l'estomac. *Presse médicale*, 2 janv. 1936.

Cushing. — Peptic ulcer and the interbrain. *Surgery Gynec. and Obst.*, juill. 1932.

Ravina. — Rapports des ulcérations gastriques avec les altérations du système nerveux central. *Presse médicale*, 18 janv. 1933.

Périer (E.). — *Concours médical*, juin 1944.

Docq. — Recherches sur la pathogénie des ulcères. *Arch. mal. app. digest.*, déc. 1935 et janv. 1937.

Magendie (J.). — *Bull. méd. de Bordeaux*, juin 1934.

Caroli (J.) et Carman. — La constitution morphologique des ulcéreux. *Arch. mal. app. digest.*, janv. 1935.

2° Traitement par la novocaïne.

Auguste (C.) et Héraud (M.). — La novocaïne intrapéritonéale dans le traitement des manifestations douloureuses de l'ulcère gastro-duodénal. *Arch. mal. appar. digest.*, 1944, n^{os} 1 et 2.

Ameuille (P.) et Lebourg. — Novocaïne intrapéritonéale. *Bull. et mém. de la Soc. méd. des hôp. de Paris*, 2 janv. 1943.

Kryukov (A. N.) et Vaza (D. L.). — Procain hydrochloride block in therapy of gastric and duodenal ulcer. *Klin. Med.*, 1936.

Tsvetova (A. V.). — Novocaïne block in gastro duodenal ulceration. *Novy Arkhiv*, 38, 1937.

Vichnevsky (A. V.). — O bloqueio novocaïnico de sistema nervoso como metodo de tratamento das perturbacoes trofica dos tecidos. *Gaz. Clin.*, 37, juill. 1939.

Pierre. — Le traitement des ulcères peptiques par la novocaïne. Thèse Paris, 9 juin 1944.

Bayer (L.). — Traitement des ulcères gastro-duodénaux par le chlorhydrate de p.-amino-benzoyl-di-éthylamino-propanol.

Hamori (H.). — Traitement de l'ulcère gastro-duodénal par la novocaïne *per os*. *Ztschr. Klin. Med.*, 1943.

Hazard (R.). — Actions inhibitrices de la novocaïne dans le domaine du système nerveux. *Presse médicale*, 24 mars 1945.

Hazard (R.) et Cheymol. — *C. R. Soc. de biol.*, 1943, 137-280 et 657.

Vercouteren (E.). — *C. R. Soc. de biol.*, 1932, 109-563.

Hazard (R.) et Ravasse (J.). — *C. R. Soc. de biol.*, 2 janv. 1945.

Hazard (R.), Corteggiani (E.) et Cheymol (J.). — *C. R. Soc. de biol.*, 1944, 138, 78.

Dépôt légal effectué en 1945 (3e trimestre).

23181. — Imrpimeries Delmas, Bordeaux. 31.0192. — 1945.